FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 9

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Chantal BOYER

Née le 27 Janvier 1941 à VENDOME (Loir et Cher)

Les Transfusions sanguines massives Considérations à propos de 56 cas

---

Président : Mr. A. G. WEISS, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 9

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Chantal BOYER

Née le 27 Janvier 1941 à VENDOME (Loir et Cher)

Les Transfusions sanguines massives Considérations à propos de 56 cas

---

Président : Mr. A. G. WEISS, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine Expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Ivan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547012_0009

A G R E G E S

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANCK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O.R.L.
	MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER Paul	KUHLMANN Daniel
	FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
	HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. Le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	ARON Max	MM. ROHMER Paul
	BURGER Paul	SCHMID Frédéric
	BENOIT Jacques	THIODET Jean
	ROEDERER Jean	VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- SERMENT D'HIPPOCRATE -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

A MON PERE ET A MA MERE,

A MES FRERES ET A MES SOEURS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS,

En témoignage de ma profonde affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur A. G. WEISS

- Professeur de Clinique Chirurgicale
- Directeur de la Clinique Chirurgicale B
- Membre de l'Académie de Chirurgie
- Membre correspondant de l'Académie de Médecine
- Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous fait le grand honneur de présider cette thèse.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude pour l'accueil bienveillant qu'il a bien voulu nous réserver dans sa Clinique.

Sa prestigieuse habileté chirurgicale a fait notre admiration. Son sens profond des contacts humains restera un précieux exemple pournotre vie professionnelle.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur P.J. GAUTHIER - LAFAYE

Il nous a guidé de ses conseils et fait profiter de son expérience.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici toute notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué, et pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Monsieur le Professeur J. GRENIER

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre Juge.

Nous lui exprimons notre gratitude pour la confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

Monsieur le Professeur M. ADLOFF

En reconnaissance de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée et en remerciement de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Docteur J. Cl. OTTENI

Il a inspiré ce travail et nous a apporté une aide précieuse dans son élaboration. Il a bien voulu en suivre le développement avec sollicitude.

Nous avons pu admirer en toute circonstance sa gentillesse et son dévouement à l'égard des malades.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Messieurs les Professeurs

- J.P. WITZ
- D. PHILIPPIDES
- E. SCHVINGT

En témoignage de notre respectueuse considération.

- A TOUS MES AMIS.

- I N T R O D U C T I O N -

La transfusion sanguine est une thérapeutique substitutive irremplaçable visant à compenser un déficit de sang total ou d'un de ses facteurs plus particulièrement de sa fraction globulaire.

Mises à part les complications classiques de la transfusion sanguine, les quantités habituellement transfusées restent sans effet notable sur l'organisme receveur.

Il n'en est plus de même à partir du moment où la quantité transfusée atteint ou dépasse un certain volume, constituant ce qu'il est convenu d'appeler une transfusion massive. En effet, le sang conservé auquel il est fait le plus souvent appel, diffère en de nombreux points de celui du receveur. La conservation n'est possible qu'au prix d'une transformation réversible du sang normal. Cependant, sous l'effet du facteur temps, cette même conservation peut entraîner des modifications (parfois appelées " lésions ") irréversibles.

Au fur et à mesure de sa progression, la transfusion massive introduit dans l'organisme receveur des quantités de sang conservé de plus en plus importantes et ce, aux dépens du sang original

de ce receveur. A partir d'un certain seuil, fonction du volume transfusé, et surtout de la capacité présentée par le receveur de retransformer le sang transfusé en un sang normal (notamment du point de vue potentiel de coagulation), la transfusion massive peut être à l'origine de complications cliniques (essentiellement circulatoires) et biologiques (troubles de l'hémostase). Dès lors, la transfusion massive, geste thérapeutique, peut devenir à partir d'un certain moment geste néfaste. Elle vise en effet à corriger une détresse circulatoire en relation avec une hémorragie, mais elle peut en entraîner une autre, liée aux caractères du sang transfusé. Elle peut également aggraver l'hémorragie du fait de l'apparition de troubles de la crase sanguine.

Le but de ce travail est de reconsidérer les problèmes posés par les transfusions massives, à la lumière des travaux récents et de l'expérience personnelle que nous avons pu acquérir dans ce domaine.

Nous n'envisagerons que la transfusion massive au cours de la réanimation chirurgicale, en excluant les problèmes posés par l'exanguino-transfusion et la circulation extra-corporelle.

Après avoir défini ce qu'il faut entendre par le terme de transfusion massive, nous chercherons à préciser ce qui distingue le sang conservé du sang normal, puis nous nous attacherons à l'étude des effets de cette thérapeutique sur l'organisme receveur. Nous étudierons enfin la correction et la prévention de ces complications.

Les transfusions massives ont fait l'objet de nombreux travaux : HOWLAND et son école (BOYAN - SCHWEITZER) se sont plus particulièrement attachés à l'étude de ce problème.

Différents Congrès y ont été consacrés :

- Le 59e Congrès Français de Chirurgie (1957)
- Le 7e Congrès de la Société Internationale de transfusion sanguine (Rome 1958)
- Le 3e Congrès National de transfusion sanguine (Lyon 1960)
- Le 10e Congrès de la Société Internationale de transfusion sanguine (Stockholm 1964).

- CHAPITRE I -

- DEFINITION DE LA TRANSFUSION MASSIVE -

La transfusion massive est une thérapeutique qui a pour but de rétablir la masse sanguine dans un organisme mis en danger par une hémorragie brutale, importante et rapide (BAUMANN, 14).

A partir de quel volume une transfusion peut-elle être considérée comme étant une transfusion massive ?

A ce sujet, les chiffres avancés par les différents auteurs diffèrent fortement. A titre d'exemple, voici quelques valeurs relevées dans la littérature.

- Tableau n° 1 -

AUTEURS	VOLUME DE SANG PUR
BAUMANN (13)	2000 ml / 24 H
FORSTER (63)	2500 ml
GERMAIN (67)	2600 ml
GOLLUB (69)	2835 ml / 24 H (5 pintes)
HIGASHI (79)	3000 ml
HOWLAND (83)	5000 ml
HOWLAND (91)	2500 ml
LARCAN (114)	3000 ml
PENNINCKX (146)	3000 ml (10 à 100 ml/mn)
PICAULT (150)	2500 ml
SAMAMA (161)	2500 ml

A la lumière de ces chiffres, on peut constater que pour la grande majorité des auteurs, une transfusion peut être dite massive à partir du moment où chez un adulte, elle apporte au moins 2 500 ml de sang en 24 heures, ce qui équivaut à la moitié de la masse sanguine.

Certes, il est indispensable de donner un chiffre si l'on veut présenter des séries de malades transfusés avec leurs résultats favorables et leurs résultats défavorables, c'est à dire leurs complications. Mais il ne fait pas de doute que, en valeur absolue, ce chiffre

a beaucoup moins d'importance que le facteur temps (c'est à dire l'espace de temps nécessaire à l'apport de ce volume de sang, soit en fin de compte la vitesse d'injection) et surtout que les caractéristiques du receveur.

En effet, l'action du sang transfusé dépendra essentiellement de la réaction du receveur à ce sang. A son entrée dans l'organisme, le sang conservé, comme nous le verrons plus loin, est un sang froid, incoagulable et acide. Il incombera au receveur de le réchauffer, de le rendre coagulable et de tamponner l'apport acide. Cela est réalisé facilement si l'apport est peu important, si la durée d'apport est étalée dans le temps, et quel que soit le volume transfusé, si les grandes fonctions vitales du receveur ne sont pas perturbées ; la compensation parallèle du froid, du déficit en facteurs de coagulation, de l'apport acide, pourra être ainsi assurée. Dans la définition du caractère " massif " d'une transfusion, il faut donc tenir compte de la masse corporelle du receveur, de sa volémie habituelle, de l'état du système cardio-vasculaire et respiratoire, de l'état du foie, des reins etc.. Il est bien évident que, à volume égal, cette transfusion aura des effets différents selon qu'elle intéresse ou non un receveur aux capacités de compensation épuisées par une hémorragie peut être modérée en apparence, mais prolongée dans le temps ou se faisant à répétition.

Il est clair qu'il est très difficile de comparer les résultats publiés, le plus souvent fondés sur un chiffre théorique ne tenant pas compte de l'état du receveur.

Ainsi peut-on trouver dans la littérature des observations de malades ayant reçu des quantités considérables de sang sans présenter de complications paraissant directement liées à la transfusion. C'est le cas des observations rapportées par KERN (106). Il s'agit notamment de

cas de chirurgie orthopédique pratiqués " à froid " chez des malades relativement jeunes et bien préparés à l'intervention. C'est le cas aussi de certaines observations recueillies pendant la guerre de Corée (9) et qui concernent des militaires n'ayant pas de tares organiques.

Il n'en va plus de même s'il s'agit d'ulcéreux présentant une hémorragie massive, apparue subitement après une période de petites hémorragies ou s'il s'agit de malades débilités par une affection cancéreuse (HOWLAND , 96) ou enfin de cirrhotiques présentant des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes. Chez ces derniers, l'insuffisance hépatique compliquera singulièrement les possibilités de compensation. D'après GUILMET (in KERN, 106) chez un digestif qui saigne, qu'il soit ulcéreux ou cirrhotique, la transfusion massive introduira un facteur de gravité qui viendra s'ajouter à l'intoxication préexistante de ces shockés digestifs. Plus que chez d'autres, les méfaits de l'apport sanguin massif sont à redouter puisqu'ils s'ajoutent à la résorption ammoniacale du sang qui stagne dans le tube digestif.

D'une façon générale, l'hémorragie et sa compensation par sa transfusion entraîneront, à moindre volume et plus rapidement, des complications graves si le receveur est en état de shock. Dans ce cas il existe toujours et déjà préalablement à la transfusion, un état d'acidose, une insuffisance rénale (rein de shock) et hépatique.

Très souvent enfin, l'apport massif de sang est précédé par l'injection de solutés macromoléculaires de substitution qui, comme nous le verront interviendront défavorablement par leur effet de dilution.

En ce qui concerne le sang transfusé lui-même, il convient de tenir compte, à côté de son volume et de sa température, de ses qualités propres, c'est à dire de sa composition qui est fonction de la durée de conservation. Ainsi, à volume égal, le sang " vieux " entraînera plus rapidement des effets néfastes que le sang frais.

- CHAPITRE II -

- VOLUMES EXTREMES ATTEINTS A L'OCCASION DES TRANSFUSIONS MASSIVES -

Il nous a paru intéressant de rapporter les observations des transfusions massives les plus importantes que nous avons pu relever dans la littérature.

VOGEL et Coll. (196) ont publié l'observation d'un enfant de 5 ans, pesant 17 kg, qui a reçu 32 unités, soit 19 200 ml de sang conservé sur A.C.D. en 14 heures. Se basant sur l'hypothèse que la masse sanguine représente 8 % du poids corporel, les auteurs estiment avoir remplacé 14 fois l'équivalent de cette masse sanguine. Ce cas serait l'équivalent d'une transfusion de 130 unités chez un adulte de 70 kg.

Il s'agissait d'une tumeur de Wilms du rein droit englobant l'aorte, la veine cave, les vaisseaux iliaques, la mésentérique supérieure et les artères rénales. La tumeur fut enlevée par laparotomie et thoracotomie bilatérale. Elle nécessita une néphrectomie droite, une colectomie gauche avec colostomie, une résection de la veine cave inférieure et une gastrostomie. A sa sortie du service, après 42 jours

d'hospitalisation, l'enfant présentait comme seule séquelle une cécité partielle qui devait disparaître ultérieurement. Cette cécité était vraisemblablement en relation avec une anoxie cérébrale. Revu 6 mois plus tard pour fermeture de colostomie, l'enfant présentait malheureusement une récidive inopérable qui devait entraîner rapidement une issue fatale.

A noter que les auteurs n'ont pas relevé de syndrome hémorragique majeur lors de cette transfusion réalisée en partie avec du sang prélevé sur Héparine et avec du sang conservé sur A.C.D. Pendant la transfusion elle-même, pratiquée avec du sang réchauffé, le petit malade avait reçu du gluconate de calcium, du bicarbonate de soude, du Ringer-lactate, du Mannitol et du Lanatoside C. Sa température oscillait entre 35°6 et 37°2.

GARDNER et TAYLOR (66) rapportent l'observation d'un syndrome hémorragique des suites de couches (placenta percreta) ayant nécessité une transfusion de 29 000 ml de sang en 24 heures. L'évolution fut favorable. Après le 30e flacon, le syndrome hémarragique s'accentua nettement. La malade présenta des signes cliniques d'hémolyse (hémoglobinurie) et par la suite un ictère.

MARCHANT et HOBIKA (129) rapportent l'observation d'une malade qui à l'occasion d'une pelvectomie pour sarcome utérin, subit une transfusion de 95 unités de sang soit 47 500 ml. Quatre heures après la fin de la transfusion, la kaliémie était à 4 meq./litre.

ARTZ et Coll. (9) ont transfusé chez un blessé de la guerre de Corée présentant une plaie par obus de l'hypochondre droit avec dilacération hépatique et lésion des muscles rétropéritonéaux, 23 550 ml de sang. Après environ 25 flacons, le malade présentait un

saignement anormal au niveau des plaies opératoires. Une nouvelle laparotomie fut effectuée qui ne montrait aucun point précis de saignement. Le gluconate de Calcium (dose 7 gr.) n'avait pas influencé le saignement, mais celui-ci avait nettement diminué après apport de sang frais. L'évolution ultérieure fut favorable.

ANDRE et HAEGEL (6) ont rapporté l'observation d'une malade de 31 ans, transfusée avec 71 flacons de sang (soit 28 litres) à l'occasion d'une cure de sténose de l'artère pulmonaire. Un saignement post-opératoire par le drain thoracique, était en relation avec une hémostase locale insuffisante. Il n'y avait pas eu d'anomalie de la coagulation.

- CHAPITRE III -

- LE SANG CONSERVE -

Il est important d'étudier dans un premier temps les caractéristiques du sang conservé qui constitue le type de sang le plus souvent utilisé pour la transfusion massive.

Le sang conservé diffère du sang normal du fait de l'adjonction de la solution anticoagulante et des modifications liées à la plus ou moins grande durée de sa conservation.

I) - SOLUTION ANTICOAGULANTE :

La solution de conservation utilisée est la solution dite A.C.D., formulée par le Centre National de Transfusion Sanguine. Elle comprend :

- acide citrique ..... 1,66 g
- citrate de soude ..... 0,60 g
- glucose ..... 3,00 g
- eau distillée ..... 100 ml

Le pH de cette solution est de 5,0.
Le volume de solution habituellement introduit dans le flacon préalablement au prélèvement est de 100 ml pour les grands flacons de 500 ml, et de 60 ml pour les petits flacons de 250 ml.

L'acide citrique fixe le calcium plasmatique et assure l'incoagulabilité par suite du défaut d'ionisation du citrate de calcium. D'après MOORE (135), la solution A.C.D. standard renferme 30 % de citrate de plus qu'il ne serait nécessaire pour complexer le calcium ionisé.

Le glucose sert de substrat énergétique aux globules rouges.

II) - CONSERVATION PAR LE FROID :

La conservation se fait à + 4° C, pour diminuer le risque de prolifération microbienne et freiner l'activité métabolique des hématies.

III) - MODIFICATIONS DU SANG EN FONCTION DU DELAI DE CONSERVATION :

1) - Devenir des éléments figurés :

- Les hématies : (durée de vie normale : 120 jours).

Sous l'effet de la conservation, les globules rouges subissent une altération progressive qui ne devient notable qu'à partir du 21e jour,

délai maximum admissible de conservation. Pendant les premiers jours, les hématies utilisent le glucose de la solution. Celle-ci est hypotonique ce qui entraîne pendant les premières heures du moins, un gonflement globulaire, donc une augmentation transitoire de l'hématocrite. Par la suite, ce gonflement détermine une fragilisation des globules rouges. L'hématocrite avoisine alors 37 à 40 % (MOORE, 135).
Le taux d'hémoglobine augmente dans le plasma.

La courbe de dissociation oxyhémoglobinée est déplacée vers la gauche (VALTIS et KENNEDY, 193). Ce phénomène se retrouve chez le receveur et dure pendant plusieurs heures. De ce fait la fourniture d'oxygène est transitoirement moins bien assurée.

- Les leucocytes : sont détruits par la conservation ou arrêtés dans les capillaires pulmonaires du receveur. Seule la transfusion bras à bras permet une survie appréciable de ces éléments.

- Les plaquettes : (durée de vie normale : 9 jours).
Leur survie est pratiquement nulles dans le sang prélevé sur A.C.D. et avec du matériel courant. Si on peut les retrouver dans le sang pendant les trois premières heures de conservation, elles ont en fait déjà perdu leur pouvoir fonctionnel.

D'après SOULIER (177), le sang conservé possède encore un nombre appréciable de plaquettes et ce, même 15 jours après le prélèvement. Ces plaquettes sont cependant modifiées : elles ne permettent plus la rétraction du caillot dès le 4e - 5e jour, leur adhésivité est modifiée et elles libèrent un facteur prothromboplastique (facteur plaquettaire n° 3), qui explique l'hyperthromboplastinémie du sang conservé.

Lors de la conservation, les plaquettes forment rapidement des agrégats comme en rend compte l'élévation rapide de la pression de

filtration (SEIDL, 170), selon la méthode de SWANK.Ces agrégats ne sont pas retrouvés chez le receveur. Il est vraisemblable qu'ils se bloquent au niveau des capillaires de la petite ou de la grande circulation (JENEVEIN, 102). Pour supprimer ces agrégats, BLUMEL(18) recommande un apport concomitant de Rhéomacrodex * .

2) - Devenir des éléments dissous :

- Les électrolytes :

= Le sodium s'élève pour atteindre 150 à 180 meq / l. Une transfusion massive constitue donc un apport de sodium d'autant plus important que l'évolution biologique se fait vers une rétention sodée à la suite de l'agression que constitue l'hémorragie.

= Le chlore, du fait de la dilution s'abaisse à 70 meq / l.

= Le potassium voit son taux plasmatique augmenter progressivement du fait de la souffrance cellulaire et de l'hémolyse des globules rouges. (Tableau 2)

- Variations de la kaliémie (en meq / l) selon les auteurs -

AUTEURS	1er jour	10e jour	20e jour
ALBERT (3)	5	12	19
DUCHESNE (58)	4-5	10	12 - 15
DYBKJAER (61)	4-5	15	25
HOWLAND (96)	7	-	23
KRESS (110)	-	17	-
LE VEEN (121)	5	-	25
SCOTT et CROSBY (167)	-	15	-
Dosages personnels	-	11	16

= Le calcium total est de 70 à 80 mg / l.

- Les protéïnes : elles gardent sensiblement leur taux initial mis à part un léger effet de dilution en rapport avec la solution anticoagulante.

- Les facteurs de coagulation :

Nous avons résumé sur un tableau leur devenir sous l'effet de la conservation (Tableau n° 3). On peut constater que si le facteur I reste stable, les facteurs II - VII - IX et X diminuent très légèrement alors que les facteurs V et VIII s'effondrent pendant les premières heures de conservation.

- Tableau n° 3 -

FACTEURS DE COAGULATION	MODIFICATIONS DANS LE SANG CONSERVE
Plaquettes	Diminuées +++
Fibrinogène (I)	Normal
Prothrombine (II)	Sensiblement normale
Proaccélérine (V)	Diminuée ++
Proconvertine (VII)	Sensiblement normale
G.A.H.A. (VIII)	Diminuée ++
G.A.H.B. (IX)	Sensiblement normale
Facteur Stuart (X)	Sensiblement normal
G.A.H.C. (XI)	Sensiblement normale
Facteur Hageman (XII)	Sensiblement normal
F.S.F. (XIII)	Normal

3) - Equilibre acide-base et gaz du sang :

- Le sang conservé est acide. Cette acidité est liée :
  = à l'adjonction de solution A.C.D. qui abaisse le pH à 6,9 - 7,0 dès le prélèvement (acidité propre de la solution et effet de dilution),
  = à la poursuite du métabolisme cellulaire, la libération d'acide lactique, et l'augmentation de la pCO2,
  = au froid.

Cette acidité va s'accentuer en cours de conservation pour atteindre des valeurs avoisinant 6,4 - 6,5 au 10e jour et 6,20 vers la troisième semaine.

- La pCO2 augmente rapidement pour atteindre 120 à 220 mm Hg.

- La pO2 s'effondre. HOWLAND a mesuré une pO2 à 8,4 mm Hg et une saturation à 35 %.

- La réserve alcaline est de 23,1 à 24,8 meq / l. Selon HOWLAND (92) elle est de 1,2 à 1,8 meq / l.

4) - Divers :

- La teneur en hémoglobine libre, témoin de la destruction globulaire, augmente progressivement : environ 100 mg pour 100 ml dans le sang conservé depuis 14 jours.

- Le taux d'ammoniémie augmente progressivement avec les délais de conservation (SPEAR, 179).

Il est inférieur à 1 mg / l dans le sang frais et peut décupler après 10 jours de conservation (PENNINCK et VAN DE WALLE, 146).

- L'acide lactique : 90 à 105 mg % (LANGREHR et WASSNER, 113).

- Les taux de sérotonine et d' A.T.P. contenus dans le sang, diminuent avec la durée de conservation.

- CHAPITRE IV -

ELEMENTS DE PHYSIOLOGIE ET DE PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Tout au long de ce travail, nous serons appelés à traiter de problèmes d'hémostase. Aussi, nous a t'il paru opportun de rappeler brièvement les mécanismes de l'hémostase, les principaux facteurs qui la gouvernent, leur rôle dans les conditions normales, et leurs déviations à l'occasion de la transfusion massive.

ROSKAM (157) a présenté un important travail sur les troubles de l'hémostase consécutifs à des agressions. Les troubles de l'hémostase liés aux transfusions massives doivent être considérés sous un angle étiologique large qui, dépassant les modifications dues au sang conservé lui-même, doit tenir compte de l'agression chirurgicale, d'un éventuel état de choc chez le receveur, etc..

L'hémostase normale est réalisée par le jeu conjugué de la réaction vasculaire et de la coagulation.

A la suite d'une section vasculaire, les plaquettes s'accolent immédiatement aux fibres collagènes, situées au niveau de la paroi vasculaire lésée (= adhésion plaquettaire). A ces plaquettes viennent s'en accoler d'autres (= agrégation) à la faveur de la libération d' A.D.P. par les plaquettes déjà fixées. Par suite du processus de la métamorphose visqueuse, ces plaquettes se consolident et deviennent le clou hémostatique qui met fin à l'extravasation sanguine. La fibrine vient renforcer ce clou hémostatique.

In vitro, plus de dix facteurs de coagulation connus interviennent selon deux types de réaction en cascade (mécanisme extrinsèque et mécanisme intrinsèque) à l'activation de la prothrombine en thrombine qui induira la transformation du fibringène en fibrine.

L'organisme dispose d'un important excédent de facteurs d'hémostase.

Ainsi, le taux des plaquettes peut tomber à quelques dizaines de mille, voire à quelques milliers sans que l'arrêt du saignement soit notablement différé. HUGUES (98) en perfusant un mésentère de lapin avec du sang humain conservé sur A.C.D. et âgé de vingt jours, ne contenant plus qu'environ 70 000 plaquettes / mm3, voit se développer des clous hémostatiques d'allure normale et qui arrêtent l'hémorragie en 2 à 4 minutes.

D'après OWREN, le taux de facteur X doit tomber à 5 % de sa valeur normale pour voir se développer un état hémorragique.

D'après QUICK, le facteur VIII ne serait responsable de manifestations hémorragiques que dans la mesure où sa concentration tomberait à 1/100e de sa valeur normale.

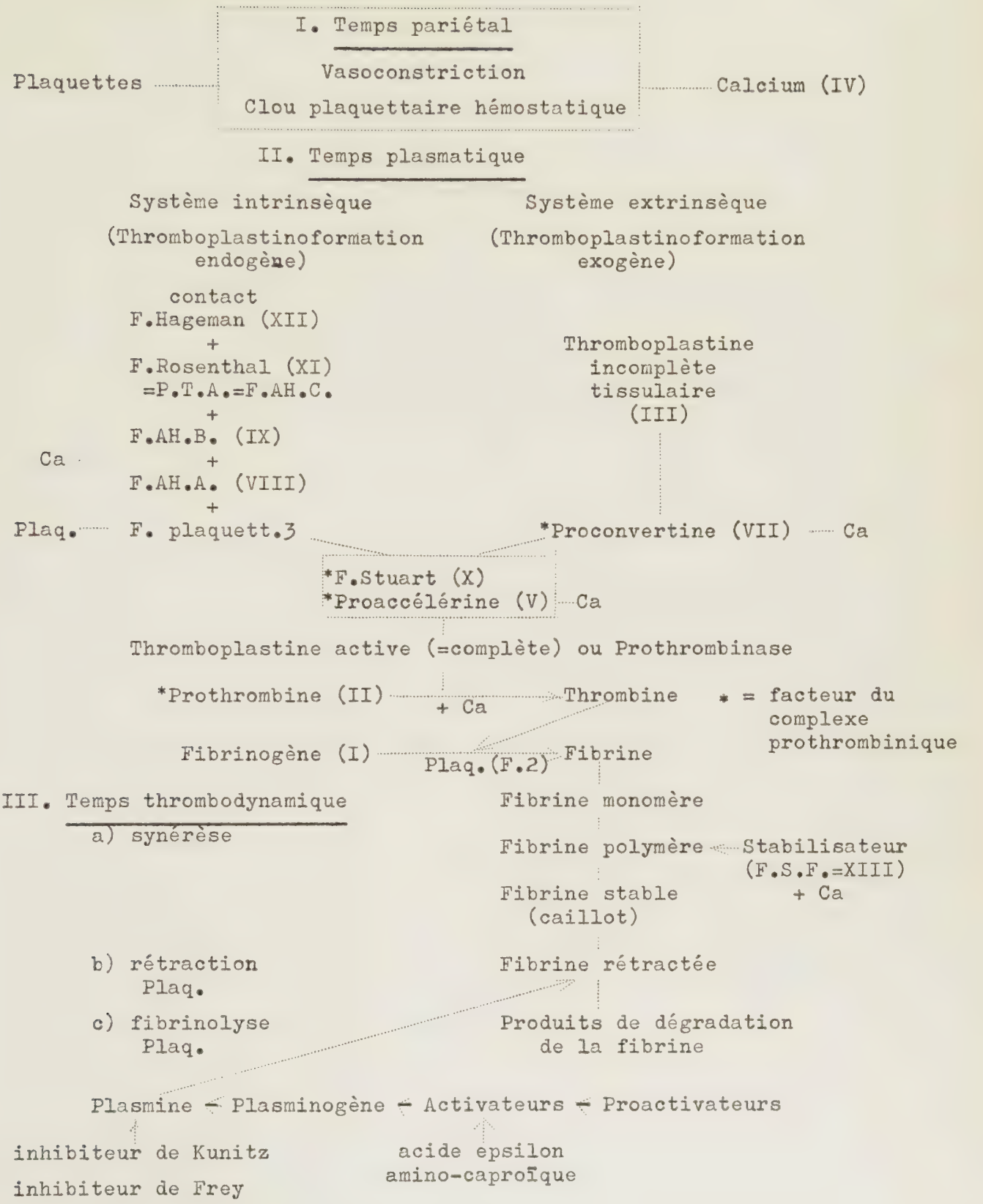
Le niveau critique du fibrinogène en-dessous duquel il peut être responsable de manifestations hémorragiques, est de 1 gr. / l.

Le calcium (forme ionisée uniquement), intervient au temps pariétal de l'hémostase en contribuant au maintien de l'étanchéité normale des parois vasculaires. Il favorise l'adhésivité, l'agrégation et la métamorphose visqueuse des plaquettes. Au temps plasmatique, il est indispensable à la thrombinoformation. Par ailleurs, il accélère la fibrinoformation.

Les plaquettes prolongent la vasoconstriction réflexe au niveau des vaisseaux lésés, constituent le premier caillot (clou plaquettaire) au temps pariétal, participent à la thromboplastinoformation intrinsèque, à la formation de la fibrine. Enfin, elles provoquent la rétraction du caillot et apportent des inhibiteurs et des activateurs de la fibrinolyse.

Sur le schéma n° 1, nous avons représenté le déroulement de l'hémostase.

Schéma n° 1 Mécanisme de l'hémostase



- CHAPITRE V -

- EFFETS DE LA TRANSFUSION MASSIVE SUR LE RECEVEUR -

Plus une transfusion sera importante et plus la quantité de sang original dimunuera et sera remplacée par du sang de conservation. Il s'agit d'une véritable exsanguino-transfusion, et au-delà d'un certain volume, on peut dire que le malade vit pratiquement avec le seul sang conservé. Il est intéressant de rapporter ici les travaux de WEINER et WEXLER (202) qui ont montré que, après transfusion de 10 unités de sang (ce qui équivaut approximativement à la masse sanguine d'un adulte), il ne reste plus que 38 % du sang provenant du receveur, qu'après une transfusion de 20 unités, il ne reste plus que 13 % du sang original, et qu'après 30 unités, il n'en reste plus que 5 %. Ce sang conservé, différent du sang du receveur, va présenter un comportement biologique autre, et induire chez lui un certain nombre de modifications.

A) - E Q U I L I B R E A C I D E - B A S E

I) - ACIDOSE TRANSFUSIONNELLE :

La transfusion selon son importance et selon l'âge du sang utilisé, va introduire chez le receveur une certaine quantité d'acide. Selon HOWLAND et SCHWEIZER (90), une unité de sang (480 ml de sang + 120 ml de solution A.C.D.) apporte de 5 à 8 meq. d'acide.

1) - Etat du receveur. Sa réaction :

L'effet de cet apport acide chez le receveur sera fonction de l'équilibre acide - base, des systèmes tampons, et des organes régulateurs de cet équilibre, c'est à dire des reins et des poumons. En effet, l'observation clinique montre qu'à apport acide égal, tel sujet verra son équilibre peu modifié, et tel autre par contre, pourra montrer un déplacement rapide de son pH dans le domaine acide sous l'effet de la transfusion.

D'une façon générale, on peut décrire trois formes d'équilibre acide - base chez le receveur.

a) - Equilibre acide - base normal :

C'est le cas des sujets en bon état général chez lesquels la transfusion est mise en route dès le début de l'hémorragie, et où la compensation se fait strictement en fonction des pertes. La détresse circulatoire n'a pas le temps de s'installer. La circulation et les fonctions rénales restent correctes. Les ions acides d'origine exogène, sont neutralisés et éliminés sans retard. Chez

ces malades, l'équilibre acide - base ne montrera pas de déviation à moins que le volume de sang transfusé n'atteigne par nécessité des valeurs très importantes.

b) - Etat d'alcalose respiratoire associé à une acidose métabolique :

C'est le cas des sujets dont l'état biologique est déjà perturbé et qui entrent dans le domaine de l'insuffisance de perfusion tissulaire, c'est à dire qui ébauchent une acidose métabolique. Celle-ci sera dans un premier temps compensée par une élimination accrue du CO2, visant à maintenir constant le rapport bicarbonates /acide carbonique de l'équation de HENDERSON - HASSELBALCH.

Cliniquement, ces malades présentent une hyperventilation du type KUSSMAUL dans les formes accusées.

Biologiquement, le pH est encore dans les limites de la normale, mais l'excès de base est déjà effondré, le CO2 total et la pCO2 sont abaissés et souvent déjà, la pO2 est diminuée.

Chez de tels malades, l'introduction d'ions acides par la transfusion va entraîner un effondrement rapide du pH.

Un fait mérite d'être particulièrement souligné. Nous avons vu que c' est l'hyperventilation qui est la dernière ressource du maintien du pH. Tout facteur, qui tend à déprimer cette ventilation, entraînera rapidement une chute du pH. C'est le cas de l'anesthésie, dans la mesure où elle ne poursuit pas le même régime ventilatoire, c'est à dire si elle n'est pas réalisée sous couvert d'une ventilation minute égale aux valeurs pré-opératoires. Celles-ci sont élevées dans les cas que nous évoquons ici, pouvant atteindre et dépasser 20 litres / minute. Or, dans la majorité des cas, la ventilation per-anesthésique, même et surtout si elle est confié à un appareil de ventilation artificielle, n'atteint pas ces régimes.

c) - Etat d'acidose métabolique décompensée :

C'est l'état du malade qui a franchi déjà les deux étapes précédentes. Il devient évident que chez lui, la transfusion massive, même si elle est réalisée par des volumes relativement faibles, va aggraver l'acidose préexistante.

2) - Mécanismes d'acidification :

Les mécanismes d'acidification de l'organisme receveur méritent d'être détaillés. Ils sont liés aux liquides de perfusion et à l'état du receveur. Ce sont :

a) - Les acides d'origine exogène liés à la transfusion sanguine elle-même.

b) - L'insuffisance de perfusion tissulaire.

Un bon nombre de candidats à la transfusion massive sont en état de détresse circulatoire (ce terme recouvre les états de collapsus grave et les états de choc). Dans les cas précités, l'insuffisance circulatoire périphérique entraîne une souffrance cellulaire par insuffisance de fourniture d'oxygène aux tissus. Le métabolisme cellulaire s'oriente vers la voie anaérobie avec libération d'acide lactique qui va entraîner un état d'acidose métabolique compensée puis décompensée à partir du moment où des systèmes tampons et les mécanismes épurateurs sont débordés. L'affection causale par le choc hémorragique qu'elle entraîne peut donc être responsable d'acidose. HOWLAND et SCHWEIZER (88) ont montré que chez l'homme l'acidose métabolique ne se développait lors des transfusions massives que si le receveur était en état de choc. La pCO2 du sang conservé est très élevée. C'est ainsi que les auteurs citent des taux de 191 mm Hg.

L'organisme ne pourra correctement compenser cet envahissement acide que dans la mesure où une ventilation parfaite lui est assurée. La transfusion corrigera une acidose peu accentuée mais aggravera une acidose décompensée. En effet, en rétablissant un état circulatoire correct, elle améliore l'oxygénation cellulaire et le fonctionnement rénal ; par contre, en cas de souffrance cellulaire trop prolongée chez un organisme aux systèmes tampons débordés, elle accentuera l'acidose par l'apport acide qu'elle réalise.

c) - L'insuffisance rénale.

On sait la facilité avec laquelle l'hypovolémie persistante entraîne une insuffisance rénale qui dans sa forme complète constitue le " rein de shock ". Les reins sont alors incapables d'assurer l'élimination correcte des ions H^+ dont la production est par ailleurs accentuée. Dans la mesure où la transfusion est mise en route suffisamment tôt pour assurer le maintien d'un flux sanguin rénal correct, le mécanisme principal d'élimination des ions acides sera maintenu et évitera la constitution d'un état d'acidose sévère.

d) - Le froid.

Le rôle du refroidissement de l'organisme receveur sous l'effet de la perfusion de sang conservé doit être noté ici. On connait le rôle bénéfique du froid qui, diminuant les besoins cellulaires en diminuant leur activité, rend la cellule plus apte à supporter l'insuffisance d'apport en oxygène. Cependant, il est indiscutable que l'hypothermie tend à déplacer l'équilibre acide - base dans le domaine de l'acidose métabolique.

e) - Le remplissage vasculaire.

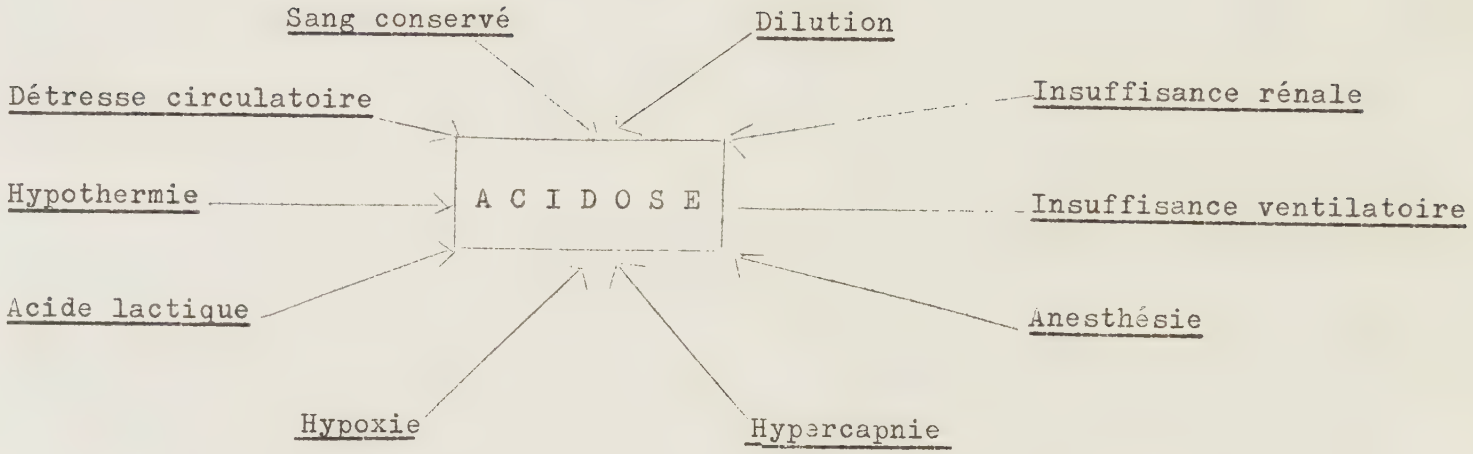
A côté de l'action acidifiante du sang lui-même, il convient de signaler le rôle joué par les solutés macromoléculaires souvent utilisés au début du remplissage circulatoire en attendant le groupage du malade et l'approvisionnement en sang. Ces solutés agissent dans le sens d'une acidification : d'une part du fait de leur acidité propre, d'autre part et surtout, du fait de leur effet de dilution sur les systèmes tampons du receveur.

f) - L'acidose lactique.

Le taux d'acide lactique sanguin augmente pendant les interventions majeures comportant des transfusions massives (HOWLAND et SCHWEIZER, 96, 166). Cette acidose lactique est liée en partie à la transfusion de sang conservé. Elle augmente proportionnellement au nombre d'unités transfusées. Parmi les autres facteurs d'élévation du taux d'acide lactique, on relève : l'anesthésie, l'hyperventilation, l'administration de solutés glucosés (le glucose est un précurseur de l'acide pyruvique), et surtout la détresse circulatoire périphérique. L'hyperlactacidémie traduit l'anoxie tissulaire. Elle disparaît avec le retour au métabolisme aérobie lors du rétablissement d'une circulation périphérique correcte.

A côté de l'acide lactique, l'acide pyruvique et l'acide citrique interviennent dans le développement de l'acidose métabolique. Normalement ces acides sont métabolisés dans le cycle de Krebs, neutralisés par les systèmes tampons. Ces mécanismes sont insuffisants ou défaillants en cas d'apport massif de sang acide, d'hypoxie cellulaire, d'insuffisance rénale (rein de shock). Le réchauffement préalable du sang n'améliore que partiellement la lactacidémie. Dans ces conditions il faut avoir recours à l'apport de substances tampons (bicarbonate, THAM). Nous avons tenté de résumé dans le schéma n°2 les facteurs d'acidose chez le receveur.

- SCHEMA N° 2 -


Sang conservé
Dilution
Détresse circulatoire
Insuffisance rénale
Hypothermie
A C I D O S E
Insuffisance ventilatoire
Acide lactique
Anesthésie
Hypoxie
Hypercapnie

3) - Effets de l'acidose chez le receveur :

Les effets de l'acidose métabolique sur l'organisme receveur sont multiples. Un certain nombre d'effets reconnaissent d'ailleurs une étiologie mixte : effet lié à l'acidose et effet lié à l'affection causale.

a) - Les effets métaboliques.

L'acidose métabolique exerce un effet inhibiteur sur la lipolyse induite par les catécholamines. Celles-ci sont élevées au cours des agressions. Les lipides constituent la source d'énergie la plus importante de l'organisme. Le seul fait que l'acidose coupe les apports que constitue cette voie, justifie la correction de cette acidose (NAHAS, 140).

b) - Les effets électrolytiques.

Nous nous limiterons ici au seul potassium. L'acidose métabolique entraîne une hyperkaliémie liée au transfert du potassium hors des cellules en état de souffrance.

c) - Les effets respiratoires.

L'acidose métabolique entraîne une hyperventilation pouvant réaliser dans sa forme complète une dyspnée de type Kussmaul. Elle vise à augmenter la cléarance pulmonaire du CO2 pour maintenir constant le rapport bicarbonate-acide carbonique de l'équation de Henderson-Hasselbalch. La pO2 est normale sauf en cas d'insuffisance respiratoire (acidose respiratoire) ou en cas de diminution du débit cardiaque. Cette hyperventilation doit être respectée comme nous l'avons déjà signalé, sinon le pH baisse rapidement.

d) - Les effets neurologiques et conséquences anesthésiologiques.

Les signes neurologiques n'apparaîssent que pour des valeurs de pH inférieures à 7,15. Ils consistent en obnubilation, convulsions et coma. De telles valeurs sont rarement atteintes chez les malades en cours de transfusion massive.

Il importe cependant d'avoir présent à l'esprit les incidences anesthésiques. Le réveil et la décurarisation sont retardés chez les patients en état d'acidose métabolique. Il doit en être tenu compte lors de l'administration des drogues anesthésiques.

e) - Les effets circulatoires.

Classiquement, l'acidose diminue la force contractile du coeur et la pression artérielle. Par ailleurs, l'acidose exerce un effet inhibiteur sur l'action vaso-pressive des catécholamines. Pour beaucoup d'auteurs le collapsus ne serait pas une cause directe de l'acidose, mais serait liée au facteur causal de cette même acidose.

BAUE et Coll. (12) ont montré que l'effet dépresseur du sang A.C.D. sur le coeur de chien isolé, n'était pas corrigé par le calcium, mais l'était en tamponnant ce sang à un pH normal, et ce, en présence d'une calcémie normale.

Les troubles électrocardiographiques observés au cours de l'acidose sont de type hyperkaliémie plus ou moins accentuée et il est quelquefois difficile de faire la part des choses.

f) - Les effets sur la coagulation.

La coagulation normale ne peut se réaliser que dans les limites très strictes de pH. L'acidose peut induire des troubles de la coagulation (LARCAN, 115).

= L'acidose peut créer un état d'hypercoagulabilité et favoriser la thrombose. Le ralentissement circulatoire qui est fréquemment observé à l'occasion des hémorragies graves constitue un facteur adjuvant important. Il est probable aussi que l'acidose intervienne dans le développement des thromboses intra-vasculaires observées dans le choc grave.

= L'acidose peut aussi être à l'origine d'un état fibrinolytique surtout si elle se développe sur un organisme en hypothermie.

Rappelons enfin que l'acidose est facteur d'agglomération des globules rouges (sludge) qui peut être à l'origine de thrombose et éventuellement d'une coagulopathie de consommation. L'acidose transfusionnelle est donc un problème majeur lors des transfusions massives. Depuis que HOWLAND et SCHWEIZER au Memorial Hospital de New-York (89) corrigent les troubles de l'équilibre acide-base, chez les malades en état de choc, recevant plus de 20 flacons de sang, la mortalité a été réduite d'après les auteurs de 50 à 10 %.

II) - ALCALOSE TRANSFUSIONNELLE.

Le problème de l'équilibre acide - base lors des transfusions massives est un problème d'acidose dans l'immense majorité des cas. Il existe cependant aussi une alcalose transfusionnelle. En effet, une fois que le sang A.C.D. est introduit chez le receveur, le citrate est métabolisé et sa dégradation donne naissance à du bicarbonate en 3 à 6 heures. Le bicarbonate déplacera l'équilibre acide - base dans le domaine de l'alcalose.

Cela suppose que le receveur présente un métabolisme aérobie normal, une circulation tissulaire normale, un fonctionnement hépato-rénal normal. Ces conditions sont rarement réunies en matière de transfusion massive (LITWIN et Coll., 125).

B) - I N T O X I C A T I O N P A R A M M O N I A Q U E

Sous l'effet de la conservation, le taux de l'ammoniaque du sang conservé peut décupler après 10 jours de conservation. La transfusion massive chez l'insuffisant hépatique peut induire une intoxication par l'ammoniaque. Cet ammoniaque est détoxifié facilement par le sujet normal, mais de façon ralentie chez l'insuffisant hépatique. Il peut donc en résulter une intoxication.

C) - L' I N T O X I C A T I O N P A R L E C I T R A T E E T L' H Y P O C A L C E M I E

Le problème de l'intoxication par le citrate a été débattu de longue date. Il semble que pendant longtemps, ces discussions n'aient eu qu'un intérêt purement théorique étant donné que les quantités de sang transfusées étaient rarement supérieures à 20 ml/minute. Depuis, les progrès de la chirurgie digestive, thoracique, chirurgie des blessés de guerre, nécessitant des apports de sang conservé souvent considérables, la question du citrate avec ses répercussions sur la calcémie a repris une importance manifeste.

Dans le développement des complications liées au citrate, on a mis en cause à la fois le rôle de chélateur du citrate pour le calcium, le rendant physiologiquement inactif et l'action sur le myocarde des ions citriques.

I) - LE CITRATE

1) - Métabolisme du citrate.

Il existe à l'état normal dans le sang. La citratémie physiologique est de 10 à 20 mg / litre, soit 0,15 meq./ litre.

Le citrate introduit dans l'organisme, peut suivre deux voies (MOORE, 135). La voie habituelle est celle de l'oxydation du citrate aboutissant à la formation de bicarbonate de sodium. Ainsi s'explique la génèse de l'alcalose transfusionnelle. L'autre voie est l'échec de l'oxydation entraînant l'accumulation de citrate. Ces phénomènes complexes sont accomplis dans tout l'organisme. Certains organes jouent cependant un rôle privilégié :

- le foie, véritable centre métabolique. MOLLISON, (134) a montré que le foie isolé était capable de ramener le taux d'acide citrique dans le liquide de perfusion de 100 à 1 en un seul passage.

- les muscles, où ces réactions aboutissent à la recharge de l'A.D.P. capable de libérer l'énergie de la contraction.

- le squelette met en réserve une certaine quantité de citrate de calcium.

- le rein intervient à deux titres :
  = c'est l'organe le plus riche en citrogénase qui catalyse la formation et l'utilisation de l'acide citrique,
  = c'est le seul organe capable de concentrer et d'excréter l'acide citrique.

2) - Variations de la citratémie.

La citratémie augmente de façon variable après une injection de sang A.C.D. Différents facteurs vont intervenir (DUCROT,59):

- la quantité totale de sang injectée,
- la vitesse d'injection du mélange,
- la vitesse de diffusion dans les liquides de l'organisme,
- le métabolisme et l'excrétion du citrate.

a) - La quantité de solution A.C.D. introduite dans l'organisme est fonction de la quantité de sang transfusée. La solution anticoagulante actuellement utilisée contient 1,66 g. d'acide citrique et 0,60 g. de citrate de sodium pour 100 ml. Les volumes de solution utilisés au Centre de Transfusion de Strasbourg sont respectivement :

- 100 ml pour les grands flacons de 500 ml (pour une contenance réelle de sang de 300 à 400 ml environ),
- et de 60 ml pour les petits flacons de 250 ml (pour une contenance réelle de sang de 150 à 200 ml).

La transfusion de 1 litre de sang conservé, correspondant à 3 grands flacons, apportera donc 300 ml de solution A.C.D., c'est à dire 4,98 g. d'acide citrique et 1,80 g. de citrate de sodium.

D'après MOORE (135), 1 litre de sang conservé sur A.C.D. apporte 1,40 à 1,65 g. de citrate. Ce taux serait fatal si le processus d'oxydation du citrate ne se faisait pas conjointement. D'ailleurs ce taux dépasse de 1/3 la dose nécessaire à éviter la coagulation du sang.

b) - La vitesse d'injection du sang conservé joue un rôle important. Le métabolisme d'acide citrique est relativement lent. Ce mécanisme d'utilisation risque d'être débordé en cas de transfusion accélérée.

Selon BUNKER (31), les vitesses de transfusion inférieures à 10 ml / minute, entrainent une citratémie ne dépassant pas 90 mg/ l.

DUCROT (59), après une transfusion de 1 500 ml de sang en 6 minutes (soit 250 ml / minute), note une citratémie allant jusqu'à 160 mg / l. A la suite d'exsanguino-transfusions, comportant un apport de 4 à 6 litres de sang transfusés à la vitesse de 50 ml/minute, le même auteur a trouvé des citratémie élevées atteignant 300 mg/l.

HOWLAND et Coll. (91) ont montré les variations de la citratémie au cours de perfusions de solution A.C.D. en quantité importante correspondant à un apport de citrate de 8 mg/ kg et par minute. Le taux maximum de citratémie de 800 mg / l. est atteint à la fin de la perfusion et revient au-dessous de 100 mg / l. après 40 à 60 mn. Dans le même travail, les auteurs rapportent l'observation d'une transfusion massive de 7 000 ml de sang conservé en une heure, réalisant une citratémie de 1 730 mg / l.

c) - La vitesse de diffusion et l'espace où elle se réalise, sont difficiles à préciser. On estime qu'elle s'effectue dans toute l'eau extra-cellulaire (soit 20 % du poids corporal).

d) - Les perturbations du métabolisme citrique.

Certaines conditions pathologiques sont capables de ralentir le catabolisme de l'acide citrique.

- L'insuffisance hépatique, telle qu'elle existe dans les cirrhoses, rend possible l'accumulation de quantités considérables de citrate dans l'organisme. BUNKER et Coll. (28) rapportent 15 observations d'insuffisants hépatiques chez lesquels la transfusion avait abouti à des taux de citrate supérieurs à 100 mg / l. Selon MOORE (135), en cas d'affection hépatique, la citratémie peut atteindre 400 mg/ l.

- L'état de shock intervient à différents titres. En ralentissant la circulation périphérique, il diminue la diffusion et le catabolisme musculaire du citrate. Celui-ci ne peut être transformé en bicarbonate. L'effet tampon des cations sodium est donc perdu. L'acidose augmente. A cela s'ajoute la défaillance de certains parenchymes (comme le foie et le rein) se développant dans le shock sévère.

BUNKER et Coll. (29) ont observé les citratémie les plus élevées chez les insuffisants hépatiques en état de collapsus.

Dans des expérimentations portant sur le chien, PELLET et Coll. ont observé une augmentation de la citratémie en cas d'hypotension artérielle, quelle qu'en soit l'étiologie. Il y a une nette relation entre la citratémie et la diminution de la tension artérielle. L'explication pourrait être rénale. Le rein oxyde l'acide citrique ; en cas de diminution du flux sanguin rénal consécutif à l'hypotension artérielle, le catabolisme de l'acide citrique est diminué. Le shock diminue la circulation hépatique, musculaire et squelettique. Il diminue donc le catabolisme du citrate et gêne la mobilisation du calcium squelettique. WATKINS (201) a montré aussi que pendant le shock, le myocarde est 10 fois plus sensible au citrate.

- L'hypothermie intervient en ralentissant tous les processus métaboliques et en particulier celui de l'acide citrique.

3) - Effets de l'hypercitratémie.

Les conséquences de l'hypercitratémie ont été étudiées par de nombreux auteurs.

GOIA et PETRI (in HAEGEL, 73) ont observé pour des doses modérées de solution A.C.D. une pâleur du visage avec angoisse, sécheresse de la bouche, douleurs des extrémités et rigidité des membres.

Après injection de 8 g. de citrate en 4 minutes, DOROW et KRAUTWALD ont déclenché des crises de tétanie suivies de coma. Il est intéressant de noter que cette dose est apportée par une transfusion de 4 grands flacons en 4 minutes.

Sur l'appareil cardio-vasculaire, le citrate va avoir certaines conséquences :

a) - Une dépression circulatoire, modérée ou accentuée, se manifestant par une hypotension, un affaiblissement du pouls ;

b) - une chute plus ou moins importante du débit cardiaque. BUNKER et Coll. (30) ont constaté qu'à partir de taux de citratémie de 500 à 750 mg / l., le citrate déclenchait une dépression du myocarde.

Dans un travail expérimental, BURTON et HOLDERNESS (33) ont étudié les modifications hémodynamiques après injection de sérum physiologique et de solution A.C.D. pure (à la dose de 480 ml en 7 minutes). Ils ont observé que l'injection de sérum salé entraînait une augmentation de la tension artérielle avec élévation passagère de la pression veineuse, alors que l'administration de solution A.C.D. s'accompagnait d'une hypertension veineuse associée à un effondrement de la tension artérielle.

Analysant les modifications associées à un apport massif de sang citraté, FIRT et HEJHAL (62) concluent au développement d'une insuffisance myocardique aigue fonctionnelle et d'une vasoconstriction artériolaire pulmonaire. Ces mêmes auteurs ont réalisé chez le chien des exsanguino-transfusions à un rythme très rapide. Les animaux transfusés avec du sang hépariné ont tous survécu. Ceux ayant reçu du sang citraté sont tous morts.

COOKSON et Coll. (43), à la suite de retransfusion

d'un volume sanguin correspondant à 50 % de la masse sanguine, constatent que si le sang réinjecté est hépariné, la tension artérielle revient à la normale dans tous les cas, alors qu'elle n'atteint pas 11 à 70 % de son taux normal en cas d'utilisation de sang citraté.

c) - Des signes électro-cardiographiques.

Après avoir injecté à des malades anesthésiés un volume de solution A.C.D. équivalent à celui apporté par 20 flacons de sang, HOWLAND et Coll. (85) ont observé les modifications suivantes : ralentissement du rythme cardiaque, augmentation d'amplitude des ondes T qui par ailleurs deviennent symétriques, et élargissement de l'espace QT.

A l'opposé, DRUCKER (56) estime que l'apport de citrate pendant les interventions chirurgicales est bénéfique. Fondant son raisonnement sur le fait que la plus grande source d'énergie est tirée par l'organisme à partir du cycle de l'acide citrique, et que ce cycle n'est modifié ni par l'anesthésie, ni par l'intervention chirurgicale à l'encontre du métabolisme glucidique, l'auteur prête des vertus thérapeutiques à l'apport de citrate.

L'expérience a montré que la plupart des accidents observés au cours de l'apport de citrate, disparaissaient après injection de calcium, et que de plus, l'administration préalable de sels de calcium prévenait leur apparition. Ces faits ont conduit à la conception traditionnelle, selon laquelle les accidents du citrate sont liés à la suppression de l'ionisation du calcium. Ainsi TAYLOR (189), étudiant le comportement d'un coeur isolé, constate que si on ajoute au liquide de perfusion du citrate de soude, le coeur s'arrête en diastole.

Si au contraire, on ajoute du citrate de calcium, le coeur fonctionne normalement. C'est donc bien la suppression de l'ionisation du calcium par le citrate qui est nocive et non l'ion citrique lui-même.

II) - LE CALCIUM

Avant d'étudier les modifications calciques qui accompagnent l'administration de sang citraté, nous allons rapidement rappeler les valeurs normales du calcium dans l'organisme, son rôle et ses variations en dehors de toute transfusion sanguine.

1) - Formes de calcium - Valeurs normales.

Les réserves en calcium de l'organisme sont énormes. Le calcium extra-squelettique représente moins de 1 % du calcium total.

Dans le plasma, il se présente sous trois formes :

- forme liée aux protéïnes
- forme ionisée
- forme ultra-filtrable, mais non ionisée (5 %)

Le calcium total est de 100 $\pm$ 10 mg / l.

Les taux normaux de calcium ionisé varient en fonction de la méthode de dosage, soit de 46 à 57 mg / l. (PAUPE et SAINT MARTIN, 145)

Du fait de l'existence d'un équilibre constant entre le calcium du plasma et celui de l'os, celui-ci représente un réservoir extraordinaire pour la compensation rapide d'une baisse de la calcémie. Par ailleurs, dans certaines conditions, le calcium lié aux protéïnes peut s'ioniser. Ainsi, le taux de calcium ionisé est inversement proportionnel au pH et à la température (TORIBARA et Coll.,191). Ses valeurs augmentent donc en cas d'acidose et d'hypothermie.

2) - Rôle du calcium.

Le calcium joue un rôle considérable dans le déroulement d'un certain nombre de phénomènes physiologiques. Ce rôle revient à la fraction ionisée qui est la partie biologiquement active.

a) - Rôle dans l'excitabilité neuro-musculaire.

La présence d'ions calcium est indispensable dans la régulation des phénomènes d'excitabilité neuro-musculaire. Il est nécessaire au déclenchement et au développement de la contraction musculaire.

b) - Rôle dans l'activité cardiaque.

Le calcium renforce la puissance de la contraction du myocarde. Il ralentit le rythme de contraction. Il paraît doué d'un pouvoir digitalique puissant. Son antagonisme avec l'ion potassium est bien connu ; on sait que l'apport de calcium corrige en partie les troubles cardiaques liés à un excès de potassium. Inversement, l'hypocalcémie potentialise les effets cardiaques de l'hyperkaliémie.

c) - Rôle dans la stimulation sympathique.

Le calcium joue un rôle essentiel dans la libération de catécholamine par la médullo-surrénale et par les fibres sympathiques. Il pourrait ainsi intervenir directement dans la régulation du tonus artériolaire.

d) - Rôle dans la motricité intestinale.

Une carence en calcium diminue l'amplitude des contractions. Un excès augmente les contractions des fibres lisses intestinales.

3) - Variations de la calcémie en dehors de toute transfusion sanguine.

Un certain nombre de facteurs vont tendre à abaisser le calcium plasmatique.

C'est tout d'abord l'anesthésie générale. WENZEL et POHLHAUS (203) et LANGREHR et WASSNER (113) ainsi que CLOWES et SIMEONE (42) ont mis en évidence le développement d'une hypocalcémie progressive lors des anesthésies générales prolongées et ce, en l'absence de toute transfusion. Ce fait est en rapport avec une augmentation de l'élimination rénale de calcium.

C'est ensuite l'absence de calcium des solutés de perfusion habituellement utilisés. Ces solutés exercent un effet de dilution sur la calcémie du malade. Ainsi, le Dextran à poids moléculaire élevé (Dextran *) et le Dextran à faible poids moléculaire (Rhéomacrodex *) ne contiennent pas de calcium. Cependant, le sang conservé sur A.C.D. apporte 70 à 80 mg / l. de chlorure de calcium. La gélatine fluide modifiée (Plasmagel *) contient 1 g. de chlorure de calcium pour 500 ml. La polyvinylpyrolidone (Subtosan *) renferme 250 mg par flacon.

4) - Variations de la calcémie lors des transfusions massives.

Nous avons préféré inclure ce chapitre dans la partie suivante qui discute de la valeur de la calcithérapie à l'occasion de ces mêmes transfusions massives.

III) - CONDUITE A TENIR VIS A VIS DE L'APPORT CITRIQUE ET DE SES EFFETS SUR LA CALCEMIE. ETUDE CRITIQUE DE LA VALEUR D'UNE CALCITHERAPIE SYSTEMATIQUE.

Nous avons vu précédemment les effets néfastes de certaines hypercitratémies sur le receveur. Pour prévenir ces effets, on peut d'une part diminuer les apports ou favoriser le catabolisme du citrate chez le receveur.

La limitation de l'apport est réalisable et a été préconisée par certains. Sur le sang conservé laissé au repos, la sédimentation amène la constitution d'une couche supérieure formée essentiellement par du citrate. On peut aspirer à l'aide d'une aiguille cette couche superficielle dans le flacon au sortir du réfrigérateur, et réduire ainsi, au moins en partie, le volume de citrate apporté au receveur.

D'un autre côté, les moyens actuels pour favoriser le catabolisme du citrate une fois introduit dans l'organisme, sont très limités. Ils peuvent consister au maintien méticuleux des grandes fonctions vitales (fonction circulatoire, fonction rénale).

L'un et l'autre moyen, ne représentent que des possibilités très restreintes. C'est essentiellement par ses effets sur le calcium que l'on aborde le problème de l'intoxication par le citrate. En fin de compte, il peut se résumer ainsi : faut-il administrer du calcium ? A ce sujet, l'opinion des différents auteurs est loin d'être univoque.

1) - Arguments pourune calcithérapie.

Certains auteurs estiment que le citrate introduit dans l'organisme en très grande quantité au cours des transfusions massives

peut avoir des répercussions sur la calcémie et entraîner des complications cardio-vasculaires susceptibles d'être corrigées par des sels de calcium.

Ainsi, chez 13 insuffisants rénaux en état d'acidose, DUCROT (59) a étudié les modifications de la citratémie et de la calcémie après transfusion de 1 400 ml de sang citraté, introduit chez le receveur dans les 10 premières minutes qui suivent le branchement au rein artificiel.

= La citratémie moyenne est passée de 10,4 mg/l (extrêmes 7 et 18) à 96 mg/l (58 à 159 mg).

= Le calcium ionisé et le calcium total qui au départ étaient respectivement de 30,4 mg/l (27,5 à 44,4) et 81 mg/l (59 à 96 mg), sont passés à 28,1 mg/l (22 à 37,2) et 79 mg/l (54 à 105). L'baissement du taux initial de calcium ionisé est mis sur le compte d'une insuffisance rénale.

L'auteur a constaté que le calcium ionisé ne suivait pas les mêmes variations que la citratémie. L'abaissement du calcium ionisé, quoique significatif, reste très modéré et il n'y a pas de corrélation entre les citratémies les plus élevées et les calcémies ionisées les plus basses, ni d'ailleurs entre elles et les quelques malaises quelquefois observés. Il conclut qu'il n'existe aucune preuve formelle démontrant que l'apparition des incidents transfusionnels liés à l'hypercitratémie soit réellement déterminée par la diminution de la fraction ionisée du calcium.

Cette diminution a été retrouvée par FORSTER et Coll. (63) chez 12 malades transfusés avec 2 500 à 4 500 ml de sang sans recevoir de calcium. Dans 11 cas, la calcémie totale était entre 90 et 106 mg/l ; une seule fois, elle était abaissée jusqu'à 80 mg/l.

De même BUNKER et Coll. (28) ont constaté qu'à partir d'un taux de citratémie de 500 à 750 mg/l, ils observaient une dépression

myocardique. Le calcium ionisé était diminué, alors que le calcium total restait dans le domaine de la normale. Ces effets pouvaient être corrigés par le chlorure de calcium, la digitaline et l'épinéphrine. Il faut noter cependant que les malades de BUNKER étaient en alcalose accentuée (pH 7,5 - 7,6) ; celle-ci peut à elle seule modifier le tracé électro-cardiographique et exercer des effets néfastes sur le myocarde.

Se basant sur la constatation empirique selon laquelle les troubles sont corrigés ou prévenus par l'injection d'un sel de calcium, DUCROT (59) préconise l'administration de 1 g. de gluconate de calcium, ce qui permet d'après BUNKER de corriger les troubles accompagnant les hypercitratémies importantes.

Un certain nombre d'auteurs administrent du calcium de façon presque systématique. Il convient de distinguer deux groupes :

1) - ceux qui le donnent dans un but de prévention des complications hémorragiques.

La dose classique administrée couramment par la majorité des auteurs est de 1 g. de gluconate de calcium pour 2 à 3 flacons de sang. C'est ce que préconisent DUCROT (59), LANGREHR et WASSNER (113), CONVERSE (87), BUNKER (28) et DEUTSCH (54).

SOULIER (177) préfère d'administrer sous forme de perfusion, à des doses identiques.

LARRIEU (116) estime que si 1 g. pour 2 flacons est suffisant en cas de transfusion sanguine peu abondante, il est préférable d'administrer 1 g. / flacon dès que la transfusion dépasse 4 à 5 unités.

2) - ceux qui l'administrent dans un but tonicardiaque.

STRAWITZ et Coll. (185) l'utilisent pour corriger la chute tensionnelle survenant pendant les transfusions massives ou dans leur suite immédiate. Les auteurs estiment que l'effet bénéfique est lié à l'action tonicardiaque du calcium.

MOORE (135) a observé que les vaisseaux périphériques étaient " relâchés, hypotoniques, dilatés " à l'occasion du déficit en calcium et montraient le phénomène clinique bien connu du " taking up " (c'est à dire que la transfusion à grand volume ne restaure ni la pression ni le flux dans les vaisseaux. Le sang transfusé disparaît littéralement : il s'accumule dans certains territoires et ne fait plus partie de la masse sanguine circulante). De telles parois vasculaires peuvent répondre à de fortes doses de vasoconstricteurs soit à un apport de calcium. Ces faits peuvent être constatés dans la phase tardive du shock, à l'occasion de grandes transfusions. Par ailleurs, d'après l'auteur, les vaisseaux artériels périphériques qui ne peuvent plus assurer une vasomotricité sanguine, sont responsables du saignement diffus dans la zone opératoire où l'hémostase est très difficile en dépit d'une coagulation normale.

BUNKER (31) considère que la remontée tensionnelle qui fait suite à l'apport calcique ne doit cependant pas être considérée comme la preuve d'une intoxication par le citrate, étant donné l'action inotrope positive du calcium et son effet antagoniste vis à vis de la dépression cardiaque.

CONVERSE (in HOWLAND, 87) injecte du gluconate de calcium en concluant : " Si cela ne fait pas de bien au malade, au moins je me sens mieux ".

Certains opposants à l'apport de calcium ont avancé l'argument d'un éventuel risque de surdosage. Ces dangers semblent

d'après SOULIER (177), plus théoriques que réels, dans la mesure où le calcium est administré en perfusion, parallèlement à la transfusion. Même après un apport excédentaire de calcium, la calcémie se normalise rapidement par une élimination accrue au niveau du rein et par une fixation sur les protéïnes. Des taux de 200 à 300 mg/l, obtenus après des posologies très fortes chez l'enfant au cours d'exsanguino-transfusions, se sont normalisés en 10 à 12 heures (LANGREHR et WASSNER, 113). D'une façon générale, les auteurs estiment que les conséquences d'une hypercalcémie sont moins redoutables que celles d'une hypocalcémie. Les effets de l'hypercalcémie ont été étudiés à l'occasion d'injection de chlorure de calcium qui est la forme la plus riche en calcium ionisé.

Le chlorure de calcium peut augmenter l'excitabilité ventriculaire et produire des extra-systoles et un bloc. L'administration à des sujets volontaires, éveillés, d'une valeur de 2,7 g. de chlorure de calcium a été nécessaire pour produire des troubles du rythme cardiaque (CLARKE, 40).

Ces effets toxiques sont favorisés par l'existence d'une hypoxémie et d'une hypothermie. ANGELAKOS et Coll. (8) ont montré chez le chien que la fibrillation ventriculaire induite par l'apport de calcium était plus fréquente en cas d'hypothermie qu'en normothermie.

En cas de transfusions massives chez des malades hypovolémiques qui présentent une hypoxie du myocarde par insuffisance de perfusion coronarienne, une hypothermie liée à l'apport de sang froid, un abaissement de l'hématocrite, l'apport de chlorure de calcium peuvent à des doses nettement inférieures à celles citées précédemment, entrainer une fibrillation ventriculaire. Cette administration doit être encore plus prudente lorsque le malade reçoit de la Digitaline dont les effets sont potentialisés par le calcium (MOORE, 135).

BUNKER (29) a étudié les effets de l'apport de chlorure de calcium chez les malades recevant des transfusions massives. Le calcium réalise un clocher extrêmement précoce qui disparaît vers la 10e minute. Les échanges sont donc très rapides entre le compartiment circulant et le compartiment interstitiel. L'administration en perfusion continue serait donc plus logique que l'injection directe.

2) - Arguments contre la calcithérapie.

A l'opposé, HOWLAND et Coll. ont nettement tendance à minimiser, voire même à nier les dangers d'une intoxication citratée. Ils estiment que, par conséquent, l'apport de calcium est inutile, inefficace et même dangereux.

Dans une série de 114 malades ayant reçu des quantités de sang supérieures à 5 unités, sans apport de calcium, HOWLAND et Coll. (85) n'ont observé aucune corrélation entre les modifications de la calcémie et la quantité de sang transfusée. Après une chute initiale de la calcémie, les auteurs ont observé un retour rapide à des valeurs normales et même supérieures ; cette augmentation n'a été retrouvée qu'après administration de sang conservé sur A.C.D. L'organisme est capable de faire appel suffisamment vite aux réserves de calcium pour empêcher en fin de compte la survenue d'un syndrome d'intoxication. Les auteurs émettent une restriction lorsqu'il s'agit d'enfants, de malades en hypothermie, de malades présentant un trouble du métabolisme du calcium ou une détresse circulatoire.

NAKASONE et Coll. (141) après avoir transfusé du sang débarrassé de son calcium à 99 % par passage sur résines échangeuses de cations, ont observé des calcémies pratiquement normales, mettant ainsi en lumière les possibilités de mobilisation à partir

des réserves de l'organisme. Ils n'ont pas retrouvé les mêmes modifications électro-cardiographiques qu'après transfusion de sang A.C.D., preuve supplémentaire pour l'hypothèse selon laquelle le calcium n'est pas responsable des modifications cardiaques observées après transfusion massive.

Par ailleurs, les travaux de SURAWITZ et Coll. (187) mettent en évidence la tolérance du système cardio-vasculaire à l'hypocalcémie. Pour traiter les arythmies, les auteurs ont utilisé l' E.D.T.A., agent chélateur qui leur permit de réduire la calcémie aux environs de 71 mg / l. (la valeur la plus basse observée, était de 52 mg / l.). Ces états d'hypocalcémie ont entraîné un abaissement modéré dd la tension artérielle (5 à 20 mm Hg), un allongement de l'espace QT et quelquefois une suppression des extrasystoles. Les auteurs n'ont pas relevé d'arrêt cardiaque.

Pour HOWLAND et Coll. (87), l'apport de calcium semble inutile car il n'ont jamais observé d'élévation de la tension artérielle après injection de gluconate de calcium. Les auteurs vont même jusqu'à avancer que cet apport exogène peut être dangereux. Ils ont l'impression que certains malades ont présenté des troubles cardiaques consécutifs à l'injection de sels de calcium. Dans une série de 226 malades ayant reçu 5 unités de sang conservé ou plus, les auteurs ont administré du calcium dans 152 cas et ont omis cet apport dans les 114 cas restants. Dans le groupe recevant du calcium, on note 13 décès. Trois décès seulement dans le groupe sans calcium. La différence est encore plus marquée dès lors que l'on prend en considération les grandes vitesses de perfusion. En effet, ils notent 8 morts chez 16 malades ayant reçu du calcium, alors qu'ils n'en notent aucune chez les 23 malades transfusés à grande vitesse et n'ayant pas eu de calcium.

Ces données ne semblent pas cependant exemptes de critiques. CONVERSE (87) estime que d'autres facteurs interviennent probablement. PENNINCKX et VAN DE WALLE (146) constatent qu'il y a " parmi les gens ayant reçu du calcium, plus de patients ayant eu de très grosses transfusions et que probablement les auteurs ont donné d'instinct du calcium à leurs plus mauvais cas ".

Une deuxième statistique de HOWLAND (91) portant sur 872 malades n'ayant pas reçu de calcium lors de leurs transfusions massives, a montré que le simple effet de dilution exercé par la solution A.C.D. suffisait à expliquer la légère diminution de la calcémie. Une autre preuve en est que cette diminution porte aussi bien sur le calcium lié aux protéïnes, que sur le calcium ionisé. Aucun des 20 décès observés dans cette grande série de malades, n'était lié à une fibrillation ventriculaire. A l'exception d'un cas en relation avec une surtransfusion, tous les autres, étaient en rapport avec une insuffisance d'hémostase chirurgicale ou un trouble de la coagulation.

CONCLUSION :

Il est intéressant de rapporter ici l'opinion de MOORE (135). D'après l'auteur, le problème du citrate n'est pas celui d'une mauvaise coagulation, mais plutôt celui d'une perturbation de l'excitabilité neuro-musculaire concernant le coeur et les vaisseaux artériels et pouvant entraîner des modifications cardiaques ou tensionelles plus ou moins sévères et soudaines. Une anoxie préalable, l'état de shock, une affection sous-jacente du coeur,(surtout si le coeur est sous l'effet de la Digitaline), une atteinte pulmonaire ou rénale, peuvent rendre fatale une accumulation de citrate qui, dans d'autres conditions

serait parfaitement tolérée. Dans ces cas, les examens autopsiques restent négatifs et l'accident est mis sur le compte d'un état de shock ou d'un arrêt cardiaque pur et simple. Ainsi en présence d'une cardiopathie, qu'elle soit organique ou fonctionnelle, il n'est pas nécessaire d'arriver jusqu'au niveau toxique de citratémie pour voir se développer les effets sérieux et dangereux d'une hypocalcémie.

L'immense majorité des auteurs s'accordent pour instituer une calcithérapie systématique à l'occasion des transfusions massives. HOWLAND et son école sont les seuls à faire exception. Ils admettent cependant l'apport de calcium chez les enfants, les malades en hypothermie, en cas de troubles du métabolisme du calcium ou en cas de détresse circulatoire.

En ce qui nous concerne, nous administrons du calcium, en restant cependant à des posologies inférieures à celles habituellement préconisées, c'est à dire à celles consistant à administrer 1 g. de gluconate de calcium / litre de sang. Par contre, nous n'hésiterons pas à donner de fortes doses et alors sous forme de chlorure de calcium, à partir du moment où un malade sous transfusion massive montre les signes d'une défaillance cardio-vasculaire (effondrement circulatoire avec collapsus périphérique et augmentation de la pression veineuse centrale).

D) - H Y P O T H E R M I E

I) - REALITE ET FACTEURS DU REFROIDISSEMENT.

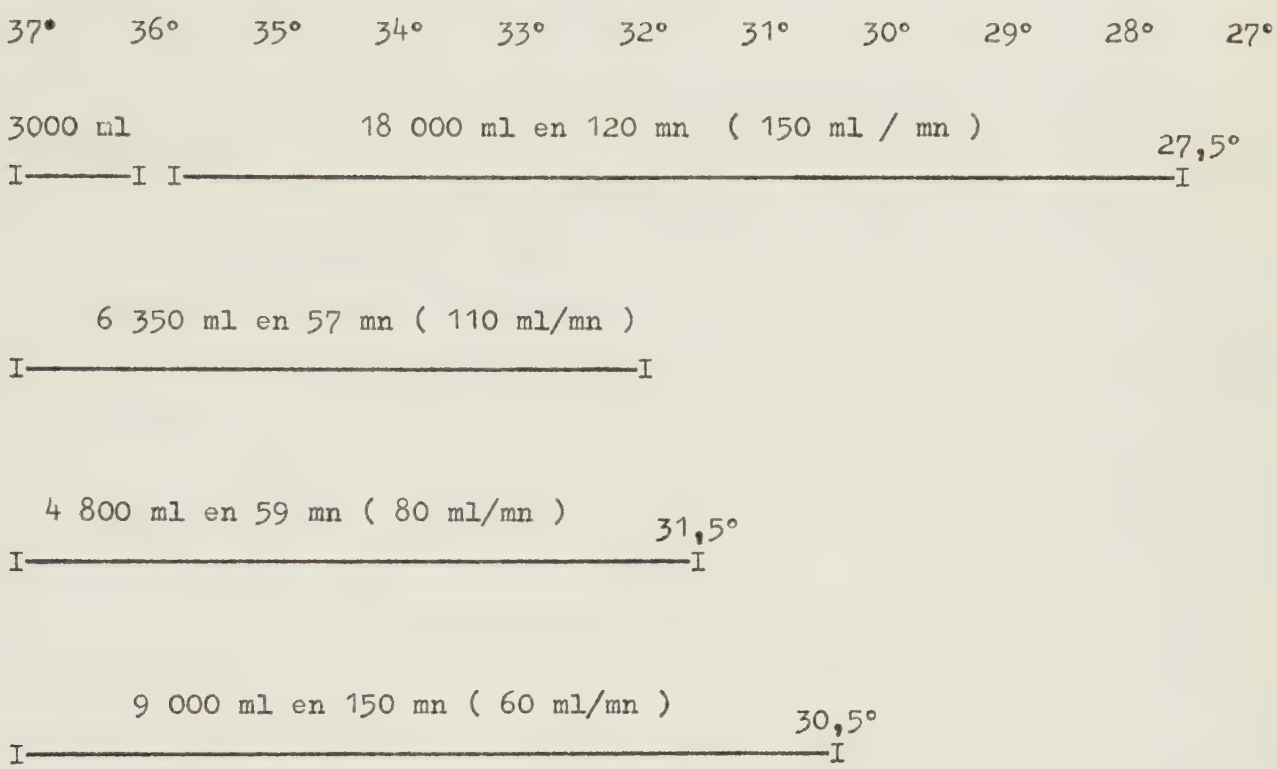
Le froid et le refroidissement de l'organisme constituent un problème important lors des transfusions massives. L'injection de grandes quantités de sang froid en peu de temps entraîne un refroidissement de l'organisme receveur. Ce refroidissement sera encore majoré si la transfusion massive est réalisée chez un sujet en anesthésie générale.

Dans les conditions habituelles, le sang utilisé pour les transfusions est du sang conservé à 4° C. Ce facteur température n'intervient pratiquement pas en transfusion courante lorsque l'apport est réalisé en un espace de temps relativement long permettant un réchauffement suffisant du sang dans la tubulure et le flacon. Il n'en est plus de même en cas de transfusion accélérée, quand le sang est injecté directement sous pression dès sa sortie du réfrigerateur. A son entrée dans le système circulatoire, il présente une température comprise entre 4° et 10° C. Il va en résulter un abaissement progressif de la température du receveur qui, d'après BOYAN et HOWLAND (23) sera fonction :

1) - de la masse corporelle et de la surface du sujet,

2) - de la vitesse de transfusion.

A partir de certaines observations de BOYAN et HOWLAND, nous avons établi un tableau donnant la relation entre l'abaissement de température, le volume transfusé et la vitesse de perfusion.



D'une façon générale, les auteurs estiment qu'il faut arriver à un volume de 1 800 ml pour abaisser la température à 35° 5C.

3) - <u>De la température du sang conservé</u>,

4) - <u>De l'importance du champ opératoire</u>.

L'exposition des cavités corporelles (abdomen ou thorax) à l'air de la salle d'opération entraîne un refroidissement. C'est ainsi que les auteurs ont observé après ouverture de la cavité abdominale pendant 3 heures et demie à la température de 20, 5° règnant en salle d'Opération, une diminution de la température oesophagienne de 2,1°

(l'amenant ainsi à 34,9° si la température de départ était 37 °) et ce, en dehors de toute transfusion notable.

5) - <u>De l'efficacité des mécanismes de lutte contre le froid</u>.

Chez le sujet conscient, le refroidissement induit par l'apport de sang froid va déclencher une réaction au froid pour maintenir constante la température centrale. Cette réaction, dans sa forme complète, consiste en vasoconstriction intense des vaisseaux cutanés et hyperactivité musculaire constituant le frisson.

Le frisson au froid ne doit pas être confondu avec le frisson traduisant une réaction d'intolérance vis à vis du sang transfusé.

L'anesthésie générale supprime la réaction au froid. La température du malade en état de narcose tend à rejoindre la température ambiante, c'est à dire celle de la Salle d'Opération. L'abaissement est proportionnel à la durée de l'intervention, au gradient de température. Ce dernier est parfois important dans certaines salles climatisées. Chez le sujet en anesthésie moyenne ou profonde, il n'y a plus de frisson. Par contre, ce frisson surviendra lors du réveil.

Le frisson comporte des effets néfastes dont les conséquences peuvent être gravissimes. L'augmentation de l'activité métabolique (augmentation atteignant 4 à 5 fois la valeur basale) se traduit par un accroissement de la consommation d'oxygène qui peut passer de 250 à 650 ml / mn. Cette augmentation ne peut être assurée ni par le malade en état de choc grave, ni par le malade chez lequel le frisson se produit au réveil. En effet, chez le premier, l'insuffisance de débit cardiaque fait partie du tableau de shock grave et

ne permet pas d'assurer un accroissement de transport d'oxygène. Chez le dernier, la ventilation souvent déprimée par les drogues et la douleur, ne peut assurer l'accroissement ventilatoire nécessaire à l'augmentation de demande d'oxygène. Chez l'un et l'autre, l'augmentation de consommation non compensée par un apport accru, va entraîner une hypoxémie grave. Si ce frisson survient chez un malade dont l'hypovolémie n'est pas encore compensée, les conséquences peuvent être catastrophiques.

II) - EFFETS DU FROID.

L'hypothermie comporte des avantages et des inconvénients. L'abaissement de température en-dessous de 35° C constitue l'hypothermie.

Les avantages sont bien connus. L'hypothermie, en ralentissant la vie cellulaire, diminue les besoins métaboliques et plus particulièrement la consommation d'oxygène (loi de Van t'Hoff et Arrhenius). La consommation d'oxygène réalise une chute exponentielle, surtout marquée entre 37° et 30° C, domaine de température observé lors des transfusions massives. Ainsi, cette consommation n'est plus que de 65 à 70 % à 32 ° et de 50 à 55 % à 30 ° C. Il s'agit évidemment ici de sujets dont la réaction au froid a été supprimée. A priori, l'action hypothermisante de la transfusion massive pourrait être considérée comme bénéfique. Mais il convient cependant d'examiner plus en détail les modalités et certains effets de ce refroidissement.

1) - Effets du froid sur le coeur et la circulation.

Le refroidissement réalisé par la transfusion massive est un refroidissement par voie interne, par voie sanguine, à la

manière de celui réalisé lors lors des circulations extra-corporelles. Entrant dans l'organisme par les veines humérales, sous-claviaires et cave supérieure, le sang pénètre d'abord dans les cavités cardiaques droites. Le premier organe placé sur le trajet du sang conservé est donc le coeur. C'est l'organe qui sera le plus exposé au froid. Une indication approximative, mais certainement supérieure à la réalité, peut être donnée par la mesure de la température oesophagienne (rapports anatomiques de l'oesophage avec l'oreillette gauche). BOYAN et HOWLAND (23) conseillent de mesurer la température en plaçant une sonde thermique dans l'oesophage. Cette sonde est introduite par voie nasale de façon à ce que le capteur soit situé à 38 cm de la narine.

D'après WATERS et MAPLESON (200) la température de l'oesophage est supérieure à celle du coeur, mais la différence ne dépasse pas 0, 7° C.

Lors des transfusions massives, des températures oesophagiennes avoisinant 30 - 29° C sont assez souvent atteintes (BOYAN et HOWLAND, 23 - Mc LEAN et VAN TYN, 127).

a) - Effet sur le rythme cardiaque et l'électro-cardiogramme.

Le froid modifie l'activité cardiaque. Les modifications de l'électro-cardiogramme sous hypothermie apparaissent généralement en-dessous de 32° et consistent d'abord en un allongement de PR. La limite supérieure de la zone dangereuse commence à 30° C. En-dessous de cette température, vers 28° - 27° C, le coeur fibrille facilement. Au fur et à mesure que la température baisse, peuvent survenir des contractions ventriculaires prématurées, un " wandering " pace-maker, un bloc auriculo-ventriculaire type 2/1 - 3/1.

D'une façon générale, on n'observe pas d'arythmie spontanée au-dessus de 28 à 30° C.Aussi cette température de 30° C représente t'elle une frontière en matière d'hypothermie provoquée. Au-dessus, c'est le domaine de l'hypothermie modérée, en-dessous, celui de l'hypothermie profonde. Cette dernière technique ne peut être réalisée que sous le couvert d'une circulation extra-corporelle dont un des buts d'utilisation est justement de pallier à l'arrêt circulatoire pouvant survenir vers 27° C.

L'amplitude de QRS augmente à 30° et diminue à 25°. Le complexe rapide s'élargit progressivement pour atteindre à 29° la valeur double de celle existant à 37°. L'intervalle QT s'allonge et en-dessous de 26°, le segment ST se surrélève.

Voici établi, d'après les observations de BOYAN et HOWLAND (23), un rapport entre certaines températures oesophagiennes et des troubles cardiaques observés lors des transfusions massives.

- 33° : allongement de ST + bradycardie + chute de tension artérielle.
- 32° : arrêt cardiaque en asystolie irréversible.
- 31° : contraction ventriculaire prématurée.
- 29,8° : disparition des pulsations et de la tension artérielle.
- 29° : allongement de ST + bradycardie + extrasystoles ventriculaires isolées.
  Fibrillation ventriculaire.
- 27,5° : cessation de toute activité cardiaque.

Tous ces troubles concernent des malades dont l'hémorragie était strictement compensée. Il n'y a pas de relation stricte, mathématique entre la température et les troubles cardiaques. Ils varient d'un individu à l'autre et à température égale, les modifications cardiaques ne sont pas constantes.

Un des malades de BOYAN et HOWLAND a présenté un arrêt cardiaque irréversible à 32°. Pourtant classiquement, on considère que jusqu'à 30°, le coeur ne montre pas de modifications inquiétantes. Il est vrai aussi que la mesure de la température oesophagienne ne donne pas toujours une idée très exacte de la température réelle du myocarde.

Le réchauffement rétablit un rythme sinusal normal. L'efficacité du choc électrique en cas de fibrillation, suppose toujours un massage cardiaque préalable, ainsi qu'une ventilation artificielle en oxygène pure (puisque la fibrillation fait consommer de l'oxygène au myocarde alors qu'il n'y a plus de circulation coronarienne), et surtout un réchauffement du coeur. Ceci suppose, si la fibrillation est liée à l'hypothermie, une thoracotomie avec réchauffement du coeur par sérum chaud versé dans la cavité péricardique.

En cas de cardiopathie préexistante, le réchauffement seul ne suffit pas à corriger l'arythmie. Si possible, il faut éviter la Digitaline pour les coeurs hypothermiques, ainsi que l'apport de calcium si la température est inférieure à 28° (c'est peut-être là qu'il faut chercher l'explication de la plus grande mortalité des malades de HOWLAND recevant du calcium.).

STEPHEN et Coll. (183) ont observé des fibrillations ventriculaires lorsque la température mesurée au niveau du tiers moyen de l'oesophage avoisinait 25°. A noter que sous l'effet du réchauffement, une contraction normale peut revenir. Dès que la température approche de 30°, la fibrillation peut se corriger spontanément, sinon un choc électrique est efficace.

b) - Effets sur la fréquence cardiaque.

La fréquence cardiaque diminue progressivement avec le refroidissement.

- à 32° : la fréquence est réduite à 83 %

- à 30° : la fréquence est réduite à 67 %

- à 28° : la fréquence est réduite à 58 %.

c) - Effets sur le débit cardiaque.

GRENVIK et HOGSTROM (72) ont étudié le débit cardiaque par la méthode de dye - dilution (méthode de STEWART - HAMILTON).

- à 32° : réduit à 75 %

- à 30° : réduit à 55 %

- à 28° : réduit à 54 %

- à 25° : réduit à 30 %

- à 20° : réduit à 15 %

- à 10° : insignifiant ou absent.

d) - Effets sur la tension artérielle.

La tension artérielle tend à augmenter entre 34° et 32° ; elle est normale à 28° et chute à 25°.

e) - Effets sur la microcirculation.

La microcirculation montre les premières modifications à 30° sous forme d'un ralentissement du courant globulaire qui devient important à 25°. L'agrégation des globules rouges (sludge) qui l'accompagne est prévenue par l'usage de Dextran à faible poids moléculaire. Ce sludge aggrave la diminution de perfusion tissulaire et donc la fourniture d'oxygène au tissu.

2) - Effets du froid sur le sang.

D'une façon générale, l'hypothermie entraîne une augmentation de l'hématocrite, une augmentation de la viscosité sanguine, une leucopénie et une thrombopénie, surtout en-dessous de 26°. La disparition progressive des plaquettes allonge le temps de coagulation et le temps de rétraction du caillot (BLAIR, 17). La cause de ces modifications semble être la séquestration (au niveau du foie et de la rate) et la coagulation intra-vasculaire essentiellement au niveau du poumon.

Rappelons qu'en-dessous de 30°, les agglutinines froides peuvent entraîner des accidents hémolytiques. Nous n'avons cependant pas trouvé dans la littérature qui nous a été accessible de tels accidents à l'occasion de transfusions massives de sang froid.

3) - Effets du froid sur l'équilibre acide - base.

A partir de 28°, se développe une acidose. Elle semble être le résultat de l'hypoxie avec augmentation de la lactacidémie. De plus, les capacités de compensation de l'acidose en cas d'hypothermie sont nettement diminuées.

C'est ainsi que BOBA (19) a constaté que la perfusion de 500 ml de sang de pH = 6,80 à un malade dont la température centrale était à 33°, entraînait un abaissement de pH de 0,27 unités, ou de 0,3 unité toutes les 5 minutes. Voici les chiffres cités par l'auteur.

	- pH sanguin -	- Temps -	- Volume -
Début :	7,47	0	0 ml
Fin :	7,20	20 mn	500 ml

4) - Effets sur les glandes endocrines.

Le froid constitue un agent d'agression et entraîne une libération de catécholamine, corticoïdes, et thyroxine. Mais en revanche, l'hypothermie contrôlée exerce un effet anti-stress et inhibe la libération de ces mêmes hormones.

5) - Effets du froid sur le foie.

Le froid abaisse la circulation splanchnique à un degré moindre qu'il ne réduit celle d'autres organes, de telle façon qu'une plus grande fraction du débit cardiaque est à destinée hépatique.

A partir de 28°, le foie ne fixe plus de glucose. Le pouvoir de détoxification et de conjugaison est réduit, ce qui augmente la demi - vie des drogues anesthésiologiques à élimination hépatique.

6) - Froid et effets de certaines drogues.

La toxicité de la Digitaline augmente avec le froid. A doses égales, l'effet des digitaliques est presque doublé à 30°.

Par ailleurs, l'hypothermie augmente la sensibilité du coeur vis à vis du potassium (entraînant l'arrêt cardiaque) et vis à vis du calcium (entraînant la fibrillation plus rapidement).

L'effet presseur de la norépinéphrine diminue.

L'action dépressive myocardique des agents anesthésiques (ether-cyclopropane - fluothane) est augmentée aux basses températures, entraînant proportionnellement des réductions plus importantes du débit cardiaque.

7) - Conséquences anesthésiques de l'hypothermie.

Du fait de l'hypothermie, le dosage des drogues anesthésiques doit être réduit et ceci plus particulièrement encore chez les malades présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

STEINHAUS (182) a étudié expérimentalement les relations entre la drogue anesthésique, le niveau d'hypothermie et l'irritabilité cardiaque.

Drogues anesthésiques	Température	Fibrillation ventric.
Cyclopropane	23°	100 %
Ether	21°	60 %
Protoxyde d'azote	21°	50 %
Thiopental	16°	50 %
Thiopental + Succinylcholine	16°	22 %

Il en résulte que le cyclopropane est l'agent entraînant le plus de fibrillation ventriculaire, alors que le thiopental paraît être l'agent le plus sûr. L'action favorable de la succinylcholine paraît liée à ses effets inhibiteurs vis à vis du frisson.

CONCLUSION :

L'abaissement de la température lié à la transfusion massive de sang froid fait courir indiscutablement un certain nombre de risques graves au receveur. Le plus préoccupant est certainement le risque cardiaque. Le frisson tend toujours à être sous-estimé. Les effets sur la microcirculation qui sont encore mal connus, ceux sur le foie qui sont probablement ici plus théoriques que réels, paraissent moins importants. Plus intéressant, est le risque lié à l'action

C'est le cas des malades en collapsus sévère ou en état de shock confirmé qui, du fait de la souffrance cellulaire liée à une détresse circulatoire ne laissent plus pénétrer du potassium dans les cellules, mais encore en libèrent. D'autre part, en raison de l'insuffisance rénale qui accompagne ces états, ils éliminent mal le potassium. Ces phénomènes peuvent encore être accentués chez des malades présentant une insuffisance rénale antérieure.

Par ailleurs, SCRIBNER et Coll. (169) ont constaté que, mis à part le pool potassique total, c'est essentiellement l'équilibre acide-base qui joue un rôle majeur dans le taux de kaliémie. Analysant 15 malades présentant une acidose par détresse circulatoire d'origine hypovolémique, et transfusés massivement, SCHWEIZER et HOWLAND (162) constatent que les 7 malades recevant au moins 3 000 ml de sang, développent une augmentation de la kaliémie par rapport au taux antérieur à la transfusion, mais un seul malade montre une hyperkaliémie franche (7,6 meq/l). On sait que l'acidose augmente la kaliémie alors que l'alcalose la diminue. BURNELL et SCRIBNER (32) ont montré que pour chaque variation de pH de 0,1 unité, la kaliémie variait en sens inverse de 0,4 à 1,2 meq./l.

Les grands délabrements tissulaires pourraient constituer un autre facteur d'hyperkaliémie (HOWARD et Coll., 82).

D'autre part, l'anoxie et l'hémorragie libèrent de l'Adrénaline qui entraîne une glycogénolyse et la libération de potassium. Ce potassium d'origine hépatique se déverse dans la veine cave inférieure, proche du coeur.

D'après BOYAN et HOWLAND (24) des concentrations de 10 meq./l. ne peuvent être réalisées lors des transfusions massives même à des vitesses correspondant à l'apport d'un flacon de sang en 2 mn.

D'après ces auteurs, la transfusion de 10 unités de sang en 30 minutes apporte environ 50 à 80 meq. de potassium (en l'absence d'hémolyse). Considérant qu'environ 15 meq. seront perdus pendant le même espace de temps par suite de l'hémorragie, ces transfusions réalisent un gain final de 35 à 65 meq., ce qui pourrait être assimilé rapidement sans troubler l'équilibre potassique. De ce fait, les dosages réalisé après transfusions massives ne montrent pas de modifications significatives de la kaliémie.

Aucun des malades de PENNINCKX et VAN DE WALLE (146) et de FORSTER et Coll. (63), n'avait présenté après transfusion massive un taux de potassium supérieur à 5 meq./l.

Le danger de l'hyperkaliémie lié à un excès d'apport ou à une insuffisance d'élimination, est bien connu. Aussi, l'apport potassique réalisé par le sang conservé a-t-il été incriminé comme facteur d'arrêt circulatoire.

On sait que pour obtenir l'arrêt circulatoire en chirurgie cardiaque, l'injection de potassium a été utilisée. C'est ainsi que KOLFF et Coll. (108) injectaient à des adultes pesant 70 kg environ, 10,9 meq. de citrate de potassium dans la portion initiale de l'aorte, clampée juste après l'origine des artères coronaires.

LE VEEN et Coll. (122) ont étudié l'arrêt cardiaque sous l'angle de l'intoxication potassique après transfusion massive. Ils rapportent deux observations de malades ayant présenté sous transfusion massive un arrêt cardiaque. Au moment de celui-ci, les kaliémies étaient respectivement de 8,7 et 8,2 meq./l.

Se basant sur les travaux de SZENT GYORGY qui tendent à montrer que la Digitaline empêche la pénétration cellulaire du potassium, LE VEEN et Coll. (121) préconisent l'usage de digitaliques en cas de risques d'intoxication par le potassium. Les résultats expérimentaux

confirment que les animaux sous Digitaline tolèrent des doses accrues de potassium.

D'une façon générale, l'hyperkaliémie semble insuffisante à elle-seule pour expliquer la fibrillation ventriculaire. En effet, il existe dans la littérature des observations de malades ayant présenté des hyperkaliémies sévères ne s'accompagnant d'aucune manifestation cardiaque. Il existe d'autres cas, où une fibrillation ventriculaire s'est produite alors que la kaliémie n'était que modérément augmentée. Aussi a-t-on incriminé comme facteur aggravant des effets de l'hyperkaliémie, l'acidose (qui lui est le plus souvent lié), l'hypocalcémie et l'hypothermie.

Il ne fait pas de doute que l'hyperkaliémie qui peut se développer à l'occasion d'une transfusion massive doit être corrigée, ou mieux, prévenue. Dans ce but on dispose des moyens suivants :

- utiliser du sang conservé, le plus récent possible,
- éventuellement aspirer une partie du plasma formant la couche supérieure dans le flacon de sang conservé,
- veiller au maintien d'une fonction circulatoire et rénale correcte,
- apporter du glucose sous forme de sérum glucosé hypertonique (avec Insuline de préférence),
- donner du calcium en cas d'hyperkaliémie établie.

F) - M O D I F I C A T I O N S H E M A T O L O G I Q U E S

1) - Devenir des globules rouges transfusés.

La moitié des globules rouges injectés est retrouvée :

- au 55e jour après la transfusion en cas d'utilisation de sang frais,
- au 45e jour, en cas de sang prélevé depuis 14 jours,
- au 25e jour, pour un sang âgé de 28 jours (DUCHESNE, 57).

Aussitôt après la transfusion, 48 % des globules rouges sont détruits immédiatement après leur entrée chez le receveur et la fraction restante montre une durée de vie qui dépend de la durée de conservation, c'est-à-dire en fin de compte de leur âge.

Dans les 4 heures qui suivent la transfusion, 10 à 20 % des globules rouges (s'il s'agit de globules rouges gravement altérés par la conservation) sont hémolysés. Ceci correspond, en cas de transfusion de 5 litres, à une hémolyse de 500 à 1 000 ml de sang. Comme les taux précédents concernent une transfusion normale, il est vraisemblable que la transfusion massive qui fait appel à des sangs différents, donnera naissance à une hémolyse encore accrue.

Anémie post-transfusionnelle.

Après une transfusion massive, on observe couramment des signes cliniques et biologiques d'anémie (pâleur, chute de l'hématocrite, des globules rouges et de l'hémoglobine). Elle se développe à un moment variable dans les jours qui suivent la transfusion.

Ce phénomène doit être bien connu, car il peut faire évoquer parfois la reprise d'une hémorragie non extériorisée. Plusieurs facteurs interviennent dans son développement :

- l'effet de dilution par la solution conservatrice, par l'injection de solutés autres que le sang (macromolécules) et la mobilisation compensatrice de liquide interstitiel (FORSTER, 63).
- l'hémolyse. Chez 11 malades, sur une série de 17 transfusions massives rapportées par FORSTER (63), les examens biologiques révélèrent la présence d'hémoglobine dans le plasma le lendemain de la transfusion massive avec forte élévation du taux de bilirubine. Un seul malade présenta une hémoglobinurie pendant 48 heures.

2) - Devenir des plaquettes.

" Dans ces transfusions habituelles, le sang conservé au frais, les plaquettes ne survivent pas chez le receveur. D'ailleurs, celles qui, dans le sang conservé ont échappé à l'absorption sur les parois des tubulures ou du flacon, ont perdu l'essentiel de leur pouvoir fonctionnel et sont notamment incapables de participer à la rétraction du caillot " (DUCHESNE, 57).

Le recours à des techniques particulières (matériel en plastique siliconé, prélèvement sur E.D.T.A.) permet de conserver leur viabilité, mais ces techniques sont difficiles à réaliser en urgence.

3) - Devenir des facteurs de coagulation.

Nous avons vu que la conservation détruit plus ou moins certains facteurs de coagulation. C'est le cas surtout des facteurs V et VIII. Il est intéressant de rappeler la demi-vie des principaux facteurs de coagulation.

FACTEURS DE COAGULATION	DEMI - VIE
Fibrinogène	4,3 jours
Prothrombine	48 - 60 heures
Facteur VII	2 - 10 heures
Facteur V	2 - 10 heures
Facteur VIII	10 heures
Facteur IX	1 - 3 semaines
Facteur X	2,8 jours

La connaissance de ces durées de vie permet de déterminer le moment d'un nouvel apport en facteur de coagulation, en cas de besoin.

4) - Devenir de la crase sanguine.

Mis à part les cas où la transfusion massive entraîne une complication hémorragique, la crase sanguine subit des modifications à la suite de l'injection massive de sang.

Ces modifications de la crase sanguine ont été rapportées dans le travail de FORSTER et Coll. (63). Les auteurs n'ont pas constaté un rapport quantitatif entre l'importance des variations de la crase sanguine, et le volume de sang transfusé.

a) - Le temps de coagulation (T.C.).

FORSTER a toujours trouvé un temps de coagulation inférieur à 3 minutes en fin de transfusion, et dans tous les cas, il était abaissé par rapport aux chiffres pré-transfusionnels.

Dans notre expérience, les temps de coagulation étaient normaux ou abaissés en cas de transfusion massive d'importance moyenne. Ce n'est que quand le volume de sang transfusé approchait de 8 à 10 litres, que ce temps de coagulation avait tendance à s'allonger. Cette réduction a été retrouvée même chez des malades qui ne bénéficiaient pas d'un traitement hémostatique ; elle a pour mérite de rassurer le transfuseur qui craint la survenue d'une complication hémorragique. Elle reflète vraisemblablement la libération de facteurs thromboplastiques, et la mise en route de divers mécanismes réactionnels à l'agression et au traumatisme opératoire en particulier. Elle pourrait aussi constituer le premier pas vers une coagulation intra-vasculaire.

b) - Le temps de saignement (T.S.).

Il subit en général les mêmes variations que le temps de coagulation, quoique sa réduction soit moins accusée.

c) - Le taux de prothrombine.

Il est toujours abaissé après une transfusion massive. FORSTER (63) a trouvé un abaissement pouvant atteindre 60 % après une transfusion de 4 litres. SAMAMA (in KERN, 106) note que les facteurs du complexe prothrombinique baissent de 100 % au départ vers 40 à 50 % après transfusion massive. La proaccélérine est plus particulièrement touchée.

d) - Le taux de fibrinogène.

Il est abaissé lui-aussi. Les valeurs les plus basses observées par FORSTER étaient de 1,60 g/l. après 3 litres de sang pur. Dès le lendemain, ce fibrinogène voit son taux remonter.

e) - Les plaquettes.

Le taux des plaquettes est abaissé. Utilisant du sang prélevé depuis moins de 9 jours, FORSTER n'a jamais décelé des taux inférieurs à 180 000. STEFANINI (in KERN, 106) rapporte des abaissements plus importants.

- Tableau n° 4 - D'après STEFANINI -

Nombre de flacons	Plaquettes	Temps de saignement	Activité prothrombinique	Fibrinogène	Fibrinolyse	Choc	Décès
7	35 000	11	27,5 %	1,30 g	0	0	0
12	47 000	20	33,5 %	1,80 g	±	+	+
16	16 000	20	30 %	2,10 g	0	+	0
23	105 000	12	20,5 %	1,70 g	0	+	+
10	79 000	17	42 %	1,30 g	+	+	+
15	39 000	20	54 %	1,15 g	±	0	+
29	15 000	20	29 %	0,75 g	±	+	+

En conclusion, " les transfusions massives réalisent un tableau hématologique fait d'une thrombopénie et d'un hypothrombinémie modérées très fréquentes, et d'une fibrinopénie inconstante et de degré variable. Ces altérations paraissent rarement responsables d'une syndrome hémorragique. Elles peuvent tout au plus l'entretenir ".
(SAMAMA, in KERN, 106).

5) - Une complication particulière : le syndrome mononucléosique post-transfusionnel.

En 1957, a été décrit un syndrome fébrile avec réaction sanguine ressemblant à la mononucléose infectueuse après des interventions chirurgicales. Ce syndrome mononucléosique parait secondaire à des transfusions massives.

BAROIS et GOULON (10) ont observé un cas chez un malade hospitalisé pour un syndrome infectieux avec paralysies respiratoires. Ce malade avait reçu 6 450 ml de sang pour des hémorragies digestives. Trois semaines après ces transfusions, une fièvre à 40° est apparue et a persisté 12 jours. A cette fièvre se sont associées une splénomégalie, des adénopathies et une inversion de la formule sanguine avec apparition de monocytes bleutés (G.B. 18 500 - Poly 27 % - Mono 11 %). La réaction de PAUL et BUNNEL était négative. Tout est rentré dans l'ordre en 15 jours sous Hexacycline. A noter que de tels syndromes ont aussi été observés après circulation extra-corporelle.

- CHAPITRE VI -

- LES GRANDES COMPLICATIONS DE LA TRANSFUSION MASSIVE -

Dans le chapitre précédent, nous avons passé en revue différents effets de la transfusion massive. Un certain nombre d'entre eux peuvent se grouper et être à l'origine de complications majeures. Il en est deux qui méritent une place à part : se sont les complications hémorragiques et les complications cardio-vasculaires.

A) - C O M P L I C A T I O N S H E M O R R A G I Q U E S

a) - Leur gravité.

Les transfusions massives peuvent induire des syndromes hémorragiques de gravité variable, pouvant dans certains cas réaliser des tableaux d'hémorragie gravissime, non contrôlables par les manoeuvres chirurgicales, et aboutissant quelquefois au decès du patient.

" Une perte de sang par suintement généralisé massif de toutes les surfaces de section, provoque une exsanguination souvent mortelle qui constitue une terrible expérience " (FRIESEN et NELSON, 64).

Dans ces cas, le sang extravasé est fluide, d'apparence aqueuse ; il reste homogène et ne coagule pas ; il sédimente rapidement sans montrer la moindre tendance à la formation d'un caillot.

b) - Les manifestations hémorragiques non liées à la transfusion massive.

Ces syndromes hémorragiques doivent évidemment être distingués des classiques causes de saignement per-opératoire : rétention de CO2 et anoxie qui modifient la perméabilité capillaire, hypertension veineuse et transfusion incompatible. Cette dernière est la principale étiologie à discuter en cas d'apparition d'un syndrome hémorragique lors d'une transfusion massive.

Pour illustrer l'importance de ces problèmes, il nous paraît intéressant de citer l'observation de CONVERSE rapportée dans le travail de BOYAN et HOWLAND (87). Elle concerne un enfant qui, à l'occasion d'une thoracotomie exploratrice, présentait un certain nombre de manifestations que l'on peut rencontrer lors des transfusions massives (troubles du rythme cardiaque et tendance hémorragique généralisée à tout le champ opératoire), bien qu'aucune transfusion n'ait été réalisée jusqu'alors. Cet enfant représentait une démonstration des seuls effets de l'hypoxie. En effet, par suite d'une anomalie vasculaire, le seul poumon correctement perfusé était le poumon mis en collapsus partiel à l'occasion de l'exploration. Le rétablissement d'une hématose correcte vit la disparition des troubles.

Par ailleurs, il est important d'éliminer un trouble par déficit préexistant de la coagulation. Le traumatisme chirurgical

perturbe les mécanismes d'hémostase et peut dévoiler un trouble mineur chez un malade considéré antérieurement comme normal en ce qui concerne la crase sanguine. Une fois le syndrome hémorragique déclaré en phase per-opératoire, il sera le plus souvent impossible de diagnostiquer une atteinte antérieure. Il convient de signaler ici le cas particulier des malades qui présentent à leur admission une crase sanguine normale, mais chez lesquels la transfusion massive ne se situe qu'après un ou plusieurs accidents hémorragiques, liés à la maladie causale. La compensation, sans aller jusqu'à la transfusion massive, va malgré tout modifier peu à peu les facteurs d'hémostase et de coagulation. Ceux-là seront alors altérés quand débutera la transfusion massive elle-même.

Il convient donc de distinguer les malades où la transfusion massive n'est pas précédée par des transfusions répétées (crase sanguine intacte), de ceux chez lesquels cette même transfusion est pratiquée alors que le patient a déjà reçu d'importantes quantités de sang. C'est le cas par exemple des hémorragies digestives à répétition.

c) - Leur fréquence.

Elle a été diversement appréciée.

Certains auteurs estiment que les répercussions des transfusions massives sur l'hémostase sont très rares. Ainsi MAYER (131) n'observe aucune modification significative du temps de saignement et du temps de coagulation chez 15 opérés du thorax ayant reçu en moyenne 3 620 ml de sang. De même KERN (106) estime que la transfusion massive n'est que très exceptionnellement à l'origine d'un état d'incoagulabilité sanguine.

A l'opposé, de nombreux auteurs insistent sur la fréquence des troubles de l'hémostase après transfusion massive.

= Dans une série de 130 malades ayant reçu chacun 10 flacons de sang et plus, HOWLAND et Coll. (83) ont noté 36 cas de complications hémorragiques dont 5 ont entraîné la mort.

= GERMAIN (67) a relevé 3 diathèses hémorragiques chez 25 opérés du thorax qui avaient reçu plus de 5 flacons de sang. Aucun cas n'a évolué vers la mort. Une étude précise de la coagulation n'a pas permis de préciser le mécanisme de cet accident.

= FRIESEN et NELSON (64) ont observé 7 cas d'hémorragie per-opératoire dont 5 mortels.

= Chez 14 malades recevant entre 5 000 et 20 500 ml de sang en 48 heures, KREVANS et JACKSON (111) notent que tous ont présenté une thrombocytopénie et 11 ont montré un ou plusieurs des symptômes suivants : pétéchies cutanées, ecchymoses, saignement anormal au niveau du champ opératoire, saignement des muqueuses, hémorragies gastro-intestinales, hématuries. Deux malades seulement ont survécu. Tous étaient en état de choc dont 8 en choc sévère résistant aux transfusions et à la nor-adrénaline. En revanche, chez 13 malades qui ont eu jusqu'à 4 500 ml de sang en 48 heures, les auteurs n'ont observé aucune manifestation hémorragique. 4 malades présentaient une diminution significative du taux des plaquettes (inférieur à 100 000 / mm3).

= ROMANOFF et Coll. (156) ont rapporté deux observations. L'une concerne un malade ayant reçu 19 200 ml de sang en 7 heures à la suite de lésions pulmonaires et vasculaires graves. L'autre, un malade ayant reçu 21 700 ml en 12 heures à la suite de dilacérations hépatiques. Les deux sont décédés dans un tableau d'hémorragie incoercible.

= Chez les blessés de la guerre de Corée, SCOTT et CROSBY (168) notent la survenue d'accidents hémorragiques après 20 litres de sang (soit environ 4 fois la masse sanguine). Il s'agissait ici de sujets jeunes, en bonne santé.

= Sur un ensemble de 35 transfusions massives, STEFANINI et DAMESHEK (in KERN, 106) ont noté les résultats suivants.

- Tableau n° 5 -

Nombre de flacons	Choc	Hémorragie	Thrombopénie sans hémorragie	Décès
1 - 5	1	0	11	0
5 - 10	1	2	8	1
10 - 20	3	4	3	3
plus de 20	5	6	0	6

= Dans une série de 872 malades de HOWLAND et Coll. (91), sur les 20 cas mortels, 7 ont présenté des troubles sévères de la coagulation : fibrinolyse, thrombocytopénie, déficit en facteurs II, V, VII. Il s'agit ici de troubles directement responsables de la mort.

Ainsi, l'apport de quantités massives de sang peut induire des complications hémorragiques, et ce, chez un receveur dont les mécanismes d'hémostase sont normaux au départ. Leur fréquence est évidemment accrue chez les malades dont les mécanismes de coagulation sont perturbés par une insuffisance hépatique ou des hémorragies antérieures étalées dans le temps. Enfin il est bien connu que certaines interventions chirurgicales, (anastomose porto-cave, chirurgie pulmonaire, chirurgie prostatique) peuvent induire à elles seules des syndromes hémorragiques.

d) - Leurs causes.

La cause des complications hémorragiques n'est pas univoque. C'est ainsi que l'on peut incriminer :

- le déficit en plaquettes,
- le déficit en facteur de coagulation,
- l'excès de citrate et l'hypocalcémie,
- les modifications de la perméabilité capillaire,
- les anticoagulants circulants,
- l'acidose,
- le froid,
- la diminution des facteurs de coagulation par effet de dilution à la suite de perfusions de solutés macromoléculaires,
- la transfusion de sang incompatible,
- le développement de deux syndromes biologiques particuliers réalisant une défibrination :
  1) - la fibrinolyse (coagulopathie par destruction)
  2) - la coagulation intra-vasculaire disséminée (coagulopathie par consommation).

Quelle que soit l'étiologie, 3 facteurs jouent un rôle indiscutable dans le développement d'un syndrome hémorragique (SAMAMA, 106),

1) - le volume transfusé,
2) - la vitesse de perfusion,
3) - l'âge du sang.

Nous allons examiné ces différents facteurs, étant entendu qu'ils interviennent rarement à titre isolé, mais le plus souvent en association (ROSKAM, 157 - ZUCKER et Coll., 207 - SHIBUSAWA et Coll., 174).

1) - Déficit en plaquettes.

Il a été incriminé par certains auteurs comme facteur étiologique principal (INNOCENZI, 100 - STEFANINI, 180 - KREVANS et JACKSON, 112).

La chute du taux des plaquettes s'observe à partir du moment où une partie du sang du receveur est remplacée par du sang conservé dans lequel la majorité des plaquettes viables a disparu. La diminution des plaquettes est probablement due à un effet de dilution (HOWLAND, 89).

Cette diminution n'est pas une fonction linéaire de la dilution (MOORE, 135). On observe parfois une hypoplaquettose après une transfusion limitée. D'un autre côté, le taux des plaquettes est souvent paradoxalement élevé, c'est-à-dire très peu abaissé après transfusion de sang pauvre en plaquettes.

Les thrombocytes du receveur peuvent aussi être détruits, même par du sang frais si le plasma du donneur contient des anticorps opposés au groupe plaquettaire du receveur, ou s'il contient des facteurs antiplaquettaires non spécifiques. SHIBUSAWA et Coll. (174) notent que les gamma-globulines contenus dans le sang conservé sont capables de diminuer le taux de plaquettes du receveur et que par ailleurs, le sang d'un receveur présentant une thrombocytopénie post-transfusionnelle développe une hypoplaquettose s'il est ajouté à un sang normal.

On a aussi évoqué un facteur hypothrombocytopéniant non identifié, qui se développerait dans le sang conservé en récipient de verre. La diminution du taux des plaquettes est suivie par une perturbation notable des trois cofacteurs plaquettaires. Le plus vulnérable semble être le cofacteur 3.

Chez le chien, après transfusion , SUNADA et Coll. (186) constatent une diminution des plaquettes dans le sang périphérique alors

que ce taux augmente fortement dans le poumon et la moelle osseuse. En incubant des plaquettes, soit avec du plasma de receveur transfusé, soit avec du plasma de sang conservé, les auteurs constatent une agrégation des plaquettes en amas. Ce phénomène peut expliquer la thrombopénie et la distribution anormale de ces éléments après transfusion. Ils ont aussi observé des modifications qualitatives et morphologiques de ces plaquettes :diminution du facteur plaquettaire 3, augmentation de leur fragilité, diminution de leur adhésivité et du taux de sérotonine.

On peut observer des taux tombant à 50 000 / mm3 chez des malades ayant reçu 10 litres de sang et plus. C'est à partir de cette valeur qu'un syndrome hémorragique peut se déclencher. Les 14 malades de KREVANS et JACKSON (111), transfusés avec un minimum de 5 000 ml de sang en 48 heures, ont tous présenté une thrombopénie. Ces mêmes auteurs rapportent l'observation d'un cas à évolution fatale où après administration de 20,5 litres de sang, le nombre des plaquettes était tombé à 5 200/ mm3. Ces plaquettes continuent parfois à diminuer dans les jours qui suivent la transfusion et ne retrouvent leur valeur normale qu'après 1 semaine environ.

La thrombopénie post-transfusionnelle est très variable dans sa fréquence et son importance. Ainsi, chez les 35 malades cités par MAZURE (132) les plaquettes sont le plus souvent restées normales après transfusion de 2 000 ml au moins. Leur taux n'a jamais baissé en-dessous de 100 000 / mm3.

Sur une série de 78 malades de ZUCKER et Coll. (207), 15 ont présenté un saignement anormal avec un taux de plaquettes supérieur ou égal à 100 000. Ce taux est donc rarement suffisant à lui seul pour expliquer la tendance hémorragique (SOULIER, 177).

2) - Déficit en facteurs de coagulation.

Nous avons évoqué la labilité de certains facteurs lors de la conservation, en particulier celle des facteurs V et VIII.

A côté de cette labilité spécifique, intervient un effet de dilution (par la solution A.C.D. et l'apport d'autres solutés en dehors du sang) qui intéresse l'ensemble des facteurs de coagulation. Ainsi, le système extrinsèque et le système intrinsèque de la coagulation sont touchés par les transfusions massives.

Par ailleurs, la sollicitation prolongée des mécanismes d'hémostase au cours des interventions chirurgicales longues et délabrantes, peut entraîner une consommation exagérée de ces facteurs (RABY, 153).

Nous verrons ultérieurement, que l'activité fibrinolytique ou mieux, protéolytique, induite par la transfusion, peut détruire les facteurs de coagulation. Il en est de même lors du processus de coagulation intra-vasculaire.

D'après SUNADA (186), les perturbations les plus souvent observées après transfusion massive, sont celles de la thromboplastinoformation en relation avec un déficit quantitatif et qualitatif des plaquettes, et celles de la thrombinoformation par diminution de la prothrombine et la proaccélérine. Le thromboélastogramme révèle un allongement de r, k, et de ma.

Dans un certain nombre de cas, cette diminution n'atteint que 50 % des valeurs normales et n'est donc pas responsable du syndrome hémorragique.

Par contre, leur perturbation est plus importante quand la transfusion massive est réalisée au cours d'interventions chirurgicales

majeures, de choc hémorragique, d'anoxie, d'insuffisance hépatique ou, lorsque la transfusion fait suite à une période hémorragique prolongée. L'insuffisance hépatique peut d'ailleurs induire un cercle vicieux, puisque, assurant mal le renouvellement des facteurs de coagulation, elle va aggraver l'hémorragie qui, malgré une compensation, va perturber la circulation et le fonctionnement hépatique.

CROSBY (50), après transfusion massive, note une réduction modérée des éléments du complexe prothrombinique. D'après lui, cette modification est liée à la labilité de la proaccélérine.

SOULIER (177) signale cependant que l'allongement du temps de Quick ne signifie pas nécessairement une chute du complexe prothrombinique. En effet, une modification du fibrinogène ou du temps de thrombine interfère avec le temps de Quick.

ZUCKER et Coll. (207) retrouvent eux-aussi un abaissement discret du taux de prothrombine chez 78 malades transfusés massivement. Ces modifications existaient chez 14 des 15 opérés présentant une tendance hémorragique.

La prévention et le traitement des déficits précédents reposent sur le remplacement exact et rapide des pertes sanguines afin de minimiser le développement des modifications fibrinolytiques. Dans la mesure du possible, il faut avoir recours à du sang frais pour assurer une compensation totale en facteurs hémostatiques.

3) - Excès de citrate et hypocalcémie.

De nombreux auteurs admettent que la transfusion massive de sang citraté peut induire un syndrome hémorragique par fixation du calcium sur l'ion citrate.

SOULIER (176) a rapporté 4 cas d'incoagulabilité où la chute de la calcémie semblait jouer un rôle déterminant. Le sang, prélevé sans anticoagulant, demeurait fluide pendant plusieurs heures puis coagulait en quelques minutes après addition de calcium. Il s'agissait de malades en état de choc. Les incoagulabilités par hypocalcémie lui paraissent cependant exceptionnelles.

D'après RABY (153), l'hypocalcémie se développant au cours de certaines transfusions massives, peut être la seule cause d'hémorragie incoercible.

D'après HARDISTY et INGRAM (77), les effets cardiaques d'une diminution du calcium précèdent probablement les effets sur la coagulation.

HOWLAND et Coll.,(85) considèrent que la teneur en acide citrique n'est pas responsable de la tendance hémorragique. L'injection de fortes quantités d'A.C.D. (40 ml / mn pendant 20 à 30 minutes) à trois sujets volontaires, n'a pas provoqué de modifications significatives des tests de coagulation. D'après PAUPE et SAINT MARTIN (145), l'abaissement de calcium ionisé doit être si important pour aboutir à l'état d'incoagulabilité, qu'il n'existe pas, en pathologie, de troubles de la coagulation imputables à une hypocalcémie. Ce phénomène peut être réalisé dans le flacon de sang conservé mais non dans l'organisme en raison de la mobilisation compensatrice des réserves calciques.

4) - Modifications de la perméabilité capillaire.

La perméabilité capillaire est augmentée par l'histamine. Elle est abaissée par le calcium et les corticoïdes. Par ailleurs, elle est accrue en cas de fibrinolyse et de thrombocytopénie.

SUNADA et Coll. (186) ont constaté que la diminution de la résistance capillaire était proportionnelle à la quantité de sang transfusé. Cependant, cette diminution était modérée.

5) - Les anticoagulants circulants.

Il existe trois types d'anticoagulants en relation avec l'opération et la transfusion :

- l'un inhibe la formation de thromboplastine,
- l'autre, la formation de thrombine,
- le dernier, la formation de fibrine.

D'après SHIBUSAWA et Coll. (174), les syndromes hémorragiques après transfusion sont liés essentiellement :

= à l'anticoagulant à action antithromboplastique (développé à l'occasion de lésions hépatiques et de désordres immunohématologiques),

= à l'anticoagulant à action antithrombinique (substances héparinoïdes développées en cas de choc, d'anoxie, d'insuffisance hépatique, d'affection pancréatique, d'injection de Dextran ou de polyvinylpyrolidone).

SUNADA et Coll. (186) n'ont jamais décelé chez le receveur l'apparition d'héparine ou d'antithrombine. Par contre, ces anticoagulants peuvent apparaître et devenir cause hémorragique si à la transfusion massive s'associe un traumatisme chirurgical majeur.

6) - Acidose.

Nous avons vu précédemment que l'acidose pouvait être responsable de déviations pathologiques des processus de coagulation dans le sens, soit d'une hypercoagulabilité, soit d'une hypocoagulabilité. Elle peut déclencher ou favoriser le développement de deux grands syndromes, à savoir la fibrinolyse et la coagulation intravasculaire.

7) - Froid.

Les troubles de la coagulation, dans le sens d'une hypocoagulabilité, ne surviennent de façon significative qu'à des températures inférieures à 25° C, température atteinte dans le sang lors des transfusions massives. De nombreux mécanismes ont été invoqués. Avec le réchauffement, la coagulation redevient normale.

COUVES et Coll. (46) pensent que l'augmentation du temps de saignement à basse température peut être en rapport avec une modification de la résistance capillaire, une augmentation de la pression veineuse et un abaissement du taux des plaquettes.

A l'opposé, pour SOULIER (177), le rôle de l'hypothermie dans la génèse des troubles hémorragiques, est peu vraisemblable. Par contre, le froid peut intervenir en ralentissant l'épuration du citrate.

8) - Diminution des facteurs de coagulation par dilution.

En dehors d'un effet de dilution exercé par la solution A.C.D., d'autres solutés donnés préalablement ou pendant la transfusion massive, peuvent réaliser un effet identique.

Il s'agit ici essentiellement des solutés macromoléculaires comme le Dextran, les solutés de gélatine (Plasmagel *) et le polyvinylpyrolidone (Subtosan *). Ces substituts sont administrés chez les sujets hypovolémiques en attendant l'arrivée de sang.

Leur apport peut entraîner un saignement anormal. La quantité de Dextran à 6 % nécessaire pour produire chez l'homme des effets hémorragiques varie de 1 à 6 litres. D'où la règle générale de ne jamais dépasser un volume de 1 litre / 24 heures.

Les manifestations cliniques consistent en épistaxis et saignement anormal au niveau de la région opératoire.

Le temps de coagulation et le temps de prothrombine sont allongés. On a aussi observé une thrombocytopénie et une fibrinopénie. Ces modifications sont liées à l'expansion de la masse sanguine avec effet de dilution et éventuellement à une action directe sur les plaquettes, le fibrinogène et le facteur VIII.

Le Dextran à faible poids moléculaire (Rhéomacrodex*) mérite une mention spéciale. Dans le groupe des solutés de remplissage vasculaire, c'est lui qui modifie le plus les mécanismes d'hémostase et de coagulation. C'est lui qui exerce en effet l'augmentation de la masse sanguine la plus importante par l'appel d'eau portant sur les espaces interstitiels. C'est le représentant type des " plasma - expanders ". C'est lui qui dilue le plus les facteurs de coagulation, à volume d'apport égal. C'est peut-être cette propriété qui porte la plus grande responsabilité dans son effet " anti-sludge ". Il entraîne une diminution des facteurs V, VIII, I et des plaquettes.

Selon les auteurs, la dose nécessaire pour entraîner un saignement opératoire notable varie de 1 à 2 g. / kg de poids, soit 10 à 20 ml de solution à 10 %. Ceci représente pour un sujet de 70 kg, un volume variant entre 700 et 1 400 ml.

A noter que si ce soluté est administré parallèlement à des drogues vasodilatatrices, l'effet sur le saignement se trouve encore multiplié. Il convient aussi de signaler que ce saignement sera aggravé par l'existence préalable d'un déficit en facteurs de coagulation.

9) - Transfusion de sang incompatible.

La transfusion de sang incompatible peut se manifester par un syndrome hémorragique.

Le risque d'erreur transfusionnelle est accrue lors des transfusions massives. Le climat d'urgence dans lequel elles se déroulent, les multiples occupations des responsables, l'impossibilité souvent réalisée de pratiquer pour chaque flacon l'épreuve de compatibilité pré-transfusionnelle (qui d'ailleurs ne vérifie que les compatibilités A, B, O) sont autant de facteurs favorisants.

L'hémorragie inexpliquée peut être le premier signe d'une erreur transfusionnelle et plus particulièrement chez le receveur en état d'anesthésie générale. L'hémorragie soudaine du champ opératoire, l'effondrement de la tension artérielle, peuvent alors trouver de nombreuses autres causes d'explication.

MOORE (135) note que ce syndrome hémorragique peut survenir après des quantités de sang incompatible ne dépassant pas 200 ml. On sait avec quelle rapidité de tels volumes peuvent être atteints en très peu de temps.

Les globules rouges hémolysés vont pouvoir induire une coagulation rapide par la libération de facteurs thromboplastiques. Chez le chien, la transfusion de sang incompatible développe un syndrome de coagulation intra-vasculaire (HARDAWAY, 75). Il est vraisemblable que la transfusion incompatible chez l'homme épuise le capital en facteurs de coagulation par un processus similaire et constitue ainsi une étiologie importante d'un syndrome de défibrination.

10) - Syndrome de défibrination.

Le fibrinogène représente normalement environ 4 % des protéïnes plasmatiques. Plus de la moitié des 20 g. contenus dans l'organisme se trouvent dans le compartiment circulatoire et le reste est réparti dans l'espace interstitiel.

Le fibrinogène joue un rôle de premier plan dans la coagulation puisqu'il représente le précurseur de la fibrine. Aussi sa diminution va-t-elle entraîner des manifestations graves.

Deux étiologies se partagent la responsabilité de ce syndrome de défibrination :

- la coagulation intra-vasculaire disséminée,
- la fibrinolyse.

Les deux peuvent être la conséquence d'une transfusion massive. Toutes deux se manifestent par un syndrome hémorragique (saignement profus des tranches musculaires et aux points de piqûre, avec état de choc). Elles entraînent des sanctions thérapeutiques radicalement différentes. Un traitement basé sur une erreur de diagnostic serait non seulement inefficace, mais encore risquerait d'aggraver les troubles biologiques et cliniques. Aussi conviendra-t-il de rappeler les critères de diagnostic différentiel afin d'être en mesure de préciser avec certitude l'étiologie de ce syndrome de défibrination auquel ces deux mécanismes aboutissent par des voies différentes.

Le diagnostic sera évoqué devant l'apparition d'une diathèse hémorragique survenant à l'occasion d'une transfusion massive, pendant ou en dehors d'une intervention chirurgicale. Il faudra d'abord éliminer :

- un défaut d'hémostase,
- une altération préexistante de la crase sanguine,
- un traitement anticoagulant méconnu ou mal conduit.

I) - Syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminé.

Comme la fibrinolyse, il aboutit à un syndrome de défibrination. D'individualisation récente, il est encore peu connu. Ceci peut, en partie expliquer sa relative rareté, et l'impossibilité de donner une idée exacte de sa fréquence réelle.

A) - Physiopathologie :

Le syndrome de coagulation intra-vasculaire évolue en trois phases :

- une phase brève d'hypercoagulabilité avec inflation de tous les éléments de coagulation.

Elle correspond à l'amorce de la coagulation intra-vasculaire prédominant dans les petits vaisseaux. Le facteur déclenchant n'est pas univoque. Tous les facteurs susceptibles de déclencher une coagulation, peuvent intervenir : le traumatisme cellulaire, les circulations extra-corporelles, les interventions chirurgicales. La stase capillaire périphérique intervient en conduisant à l'agrégation des globules rouges (sludge) et des plaquettes (ces agrégats existent déjà dans le sang conservé). Ces éléments favorisent la libération d'activateurs thromboplastiques par les cellules lésées.

- une phase d'hypocoagulabilité liée à la consommation des facteurs de coagulation par suite de la coagulation intra-vasculaire. Elle marque le début clinique de la diathèse hémorragique.

- une phase de protéolyse réactionnelle, visant à dissoudre les caillots formés lors de cette coagulation intra-vasculaire. Elle aboutit à l'aggravation du syndrome hémorragique.

B) - Etiologie :

De plus en plus d'auteurs considèrent le syndrome de coagulation intra-vasculaire comme représentant le dénominateur commun par lequel diverses agressions peuvent entraîner l'effondrement de certains facteurs essentiels de la coagulation.

Expérimentalement, ce syndrome peut être déclenché par l'injection d'extraits tissulaires (thromboplastine) ou de thrombine.

En cours d'intervention, un ou plusieurs facteurs peuvent induire un tel syndrome (HARDAWAY, 75).

Les trois mécanismes suivants sont invoqués par PERKINS,148.

- les lésions des parois vasculaires, surtout associées à l'introduction dans la circulation de matériel thromboplastique d'origine tissulaire.

- l'activation de la coagulation par contact du sang avec des parois vasculaires lésées ou par libération de thromboplastine incomplète à partir des hématies et des plaquettes.

- la stase capillaire freinant la neutralisation et l'élimination par le système réticulo-endothélial d'éléments de la coagulation.

La coagulation intra-vasculaire présente de nombreux facteurs étiologiques communs avec la fibrinolyse. C'est ainsi que l'on peut citer :

= a) - Le traumatisme tissulaire et les interventions chirurgicales importantes.

" Les tissus lésés déversent de la thromboplastine et des kinases dans la circulation, pouvant causer une coagulation intravasculaire ". Certains tissus comme le poumon, la prostate, l'utérus gravide et le placenta, présentent une activité thromplastique élevée.

= b) - Le choc hémorragique.

En cas de choc, la détresse circulatoire, surtout si elle s'accompagne de bactériémie ou de septicémie, semble induire une hypercoagulabilité dans le déclenchement de laquelle la vasoconstriction et l'acidose pourraient jouer un rôle important (HARDAWAY, 75).

= c) - Le choc endotoxinique.

= d) - La transfusion de sang infecté.

= e) - La transfusion de sang incompatible.

Dans ce cas, les globules hémolysés libèrent des substances pouvant déclencher la coagulation (HARDAWAY, 75 et MOORE, 135). L'observation de CADY, (34) constitue un bel exemple de syndrome de coagulation intra-vasculaire en cas de choc hémorragique traité par transfusion massive.

= f) - La transfusion de sang altéré.

FUCHSIG et BENZER (65) expliquent ce phénomène de la façon suivante : l'altération puis la destruction leucocytaire du sang conservé libèrent des ferments protéolytiques et de l'histamine. La lyse des thrombocytes entraîne la libération

des facteurs plaquettaires 1, 2 et 3, d'histamine, d'enzyme de rétraction et de ferments protéolytiques. Ces corps sont en mesure d'activer les facteurs de coagulation. Une induction de la coagulation par ces substances se fera en présence de calcium libre, c'est-à-dire après recalcification d'un échantillon de sang conservé ou, à l'occasion de la transfusion quand le sang pénètre dans l'organisme.

= g) - La transfusion massive supérieure à 5 000 ml (DEUTSCH, 54).

= h) - Les hémolyses, dénominateur commun des étiologies précédentes. Un certain degré d'hémolyse, habituel au cours de ces transfusions massives, peut favoriser une coagulation intra-vasculaire par libération de thromboplastine d'origine erythrocytaire (SAMAMA, 161 et LARRIEU, 116), et entraîner un épuisement brutal des facteurs de coagulation.

Il apparaît que dans ce domaine pathogénique, la coagulation intra-vasculaire tend à prendre le pas sur la fibrinolyse. On sait que cette fibrinolyse existe dans un certain nombre de syndromes de coagulation intra-vasculaire. On peut se demander dans quelle mesure des fibrinolyses n'ont pas été considérées comme primitives, alors qu'en réalité, elles étaient secondaires à une coagulation intra-vasculaire. Il est vraisemblable que l'importance réelle, la fréquence de survenue de ce syndrome, ne pourront être appréciées qu'à partir du moment où il sera bien connu de tous et surtout recherché correctement par ceux qui sont susceptibles d'en observer.

C) - Signes cliniques :

Ils réalisent un tableau de diathèse hémorragique associée à un état de choc, l'un pouvant entraîner l'autre.

Ce syndrome peut se dévoiler en phase per ou post-opératoire: tendance hémorragique au niveau du champ, de la cicatrice opératoire, des drains, hémorragie au niveau des points de piqûres, hématuries, hémoptysies, épistaxis, hématémèses, melaena, saignement des muqueuses et des séreuses, purpura pétéchial. D'une particulière gravité sont les lésions rénales (anurie), les hémorragies surrénaliennes (collapsus) et cérébro-méningées (coma).

D) - Signes biologiques :

En présence de cette diathèse hémorragique, le diagnostic repose sur la triade :

= fibrinopénie
= thrombopénie
= fibrinolyse $\pm$

- Temps de coagulation augmenté (parfois incoagulable)
- Temps de coagulation sur thrombine : idem
- Temps de Howell : idem
- Temps de saignement allongé
- Caillot : irrétractile
- Temps de Quick augmenté
- Diminution globale de tous les facteurs de coagulation.

La fibrinolyse ne survient que pendant la troisième phase du processus de coagulation intra-vasculaire. Le plus souvent,

elle est modérée et les tests sont peu accentués par rapport à la gravité du tableau clinique. Dans ces cas,

- le temps de lyse des euglobulines (test de Kaulla) est diminué,
- l'activité antiplasminique est abaissée.

E) - Traitement :

En face de ce syndrome si particulier dans son mécanisme, certaines erreurs sont à éviter :

- la confusion avec une fibrinolyse primitive,
- l'institution d'un traitement anti-fibrinolytique,
- l'institution d'un traitement pro-coagulant, hémostatique,
- l'absence de traitement de la coagulation intra-vasculaire.

En début de traitement, le recours aux inhibiteurs de la fibrinolyse (acide epsilon amino-caproïque : Capramol * ou Hémocaprol *) est ici à rejeter formellement. Ces drogues aboutissent à une fixation irréversible des caillots dans les territoires où ils sont formés et entretiennent le mécanisme de coagulation intra-vasculaire.

L'héparinisation, à la phase d'hypercoagulabilité initiale, peut constituer un traitement prophylactique. Cependant on comprend les réticences de certains à administrer de l'Héparine à un malade qui saigne anormalement.

Le traitement curatif, une fois le diagnostic porté avec certitude comporte :

1) - La restauration d'une volémie normale.

Ce n'est en effet qu'une circulation correcte qui permettra la neutralisation et le nettoyage des produits intermédiaires de la coagulation.

2) - L'héparinisation.

Au cas où le taux des plaquettes commence à s'effondrer, HARDISTY et INGRAM (77) préconisent une dose d'attaque de 5 000 unités d'Héparine (= 50 mg = 1 ml), et " l'on voit alors, grâce à l'administration paradoxale d'un anticoagulant à un malade qui saigne, son état hémorragique rétrocéder, et ses facteurs d'hémostase revenir à la normale " (ROSKAM, 157). Les doses ultérieures et leur moment d'injection sont réglés par l'évolution clinique et biologique.

D'après HARDAWAY (75) il serait recommandé de donner de l'Héparine intra-veineuse dès que du sang incompatible, même en très petite quantité, a pu être injecté.

DEUTSCH (54) conseille des doses plus prudentes de l'ordre de 1 000 à 2 000 unités pour la première injection (10 à 20 mg).

BOUVIER (22) administre une première injection de 20 000 unités d'Héparine.

Selon CROSBY (51), l'Héparine doit être utilisée à la dose de 0,50 à 0,75 mg / kg. Une telle posologie n'affectera pas l'hémostase, c'est-à-dire n'aggravera pas le saignement même en cas d'erreur de diagnostic.

D'après PERKINS (148), l'Héparine ne doit être administrée que si le syndrome de coagulation est encore en pleine évolution, puisqu'un saignement d'une autre étiologie risquerait d'être aggravé. D'après l'auteur, le syndrome de coagulation intra-vasculaire survenant à l'occasion d'une intervention, est habituellement de courte durée

et s'accompagne souvent de troubles de l'hémostase d'autre étiologie. Aussi, estime-t-il que l'Héparine n'a pas sa place dans ces cas précis.

3) - Antifibrinolytiques.

Au départ, l'usage des antifibrinolytiques est contre-indiqué. En effet, " on risque de voir se masquer le processus de coagulation intra-vasculaire et de voir survenir des thromboses qui peuvent être mortelles, récidivantes " (ROSKAM, 157).

Le Capramol * ne doit être administré qu'une fois le processus de coagulation intra-vasculaire arrêté. CROSBY (51) injecte alors une dose de 5 g.

4) - Fibrinolytiques.

L'apport de fibrinolytiques est théoriquement et expérimentalement justifiée pour rétablir la perméabilité des microvaisseaux obturés (NAEYE, 136).

5) - Solutés de remplissage.

L'apport de Dextran à faible poids moléculaire (Rhéomacrodex *) est indiqué dans ces cas.

6) - Le fibrinogène.

Il ne doit être administré qu'à partir du moment où le processus de coagulation est arrêté. En effet, donné avant l'arrêt, son administration risquerait d'entraîner des infarcissements graves.

II) - Syndrome fibrinolytique.

A) - Fibrinolyses généralisées :

La fibrinolyse peut être en relation avec la transfusion massive aussi bien qu'avec l'intervention (chirurgie thoracique, hépatique, obstétricale, prostatique " MOORE, 135 "). En effet, certains tissus sont riches en activateurs de la fibrinolyse (prostate, poumon) et leurs traumatismes peuvent entraîner la libération de ces activateurs dans la circulation.

Au cours du choc, la découverte d'une activité fibrinolytique est relativement fréquente (SOULIER, 177).

CLIFFTON et Coll. (41) notent une relation entre le saignement opératoire, l'activité fibrinolytique et le volume de sang transfusé. Cette activité a été retrouvée 4 fois chez 12 malades transfusés par 2,5 à 5 litres de sang, et chez 3 malades sur 3 ayant reçu plus de 5 litres. D'autre part, en cas de saignement per-opératoire diffus, les auteurs retrouvent 7 fois sur 8 une réduction du fibrinogène.

Chez 8 malades qui présentent un syndrome hémorragique après transfusion, SUNADA et Coll. (186) ont décelé 4 fois un syndrome fibrinolytique. D'après les auteurs, ces interventions de chirurgie thoracique s'accompagnent d'une fibrinolyse partielle n'allant jamais jusqu'au syndrome hémorragique. Ils estiment que cette fibrinolyse n'est pas le fait du sang transfusé lui-même, mais plutôt celui du receveur (état de choc, traumatisme chirurgical et mauvais état général du malade).

Pour SOULIER (177), les quantités de sang transfusées peuvent être la conséquence d'une fibrinolyse et non la cause.

La fibrinolyse, au contraire, est directement liée à la transfusion en cas de choc hémolytique compliquant une erreur transfusionnelle. Comme à cette fibrinolyse est alors associée une thrombopénie, la possibilité d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire peut être évoquée. En effet, d'après MERSKY (133), PERKINS (148) et BOUVIER (21), la fibrinolyse est de plus en plus souvent reconnue comme étant la conséquence d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire.

Souvent la fibrinolyse est dépassée et il s'agit de syndromes fibrinolytiques complexes avec, associée à la fibrinogénolyse, une atteinte des facteurs V et VIII. La fibrinolyse est devenue protéolyse.

B) - Les fibrinolyses locales :

A côté des fibrinolyses aigues, avec leur cortège de signes biologiques plus ou moins accusés, il existe des fibrinolyses localisées à un territoire limité de l'organisme et susceptibles de provoquer un saignement abondant d'autant plus grave que le diagnostic biologique en est pratiquement impossible (RABY, 153). Aussi est-ce le traitement d'épreuve qui confirme le diagnostic.

Il s'agit le plus souvent d'une hémorragie en nappe au niveau du champ opératoire où l'hémostase était pourtant parfaitement obtenue ; ce peut être aussi une hémorragie qui reprend par un drain après un temps de latence plus ou moins prolongé. Cette forme de fibrinolyse survient en chirurgie orthopédique, urologique (prostatectomie surtout) et plus spécialement en chirurgie thoracique. Dans ce dernier cas, la complication est assez stéréotypée : dans les 36 heures post-opératoires se développe un hémothorax s'extériorisant par le drain alors que les examens hématologiques effectués sur le sang prélevé à une veine, demeurent normaux.

Dans le cadre de la fibrinolyse, les formes localisées occupent une place bien à part. Elles peuvent être observées en dehors de toute transfusion massive qui n'est donc pas nécessaire à leur développement. Il nous a paru bon cependant, de les signaler ici, car si elles ne sont pas une conséquence des transfusions massives, elles peuvent en être une cause.

C) - Traitement.

1) - Les inhibiteurs de la fibrinolyse.

Deux types d'inhibiteurs sont utilisés en pratique courante :

- l'acide epsilon amino-caproïque ou E.A.C.A. (Capramol * ou Hémocaprol *) qui agit essentiellement en inhibant l'activateur du plasminogène. Il n'a d'action antiplasmine qu'à doses très élevées. L'injection doit être renouvelée toutes les 6 heures. Son élimination est rénale (50 % en 12 heures

- l'inhibiteur de Kunitz, d'origine pancréatique (Iniprol *) qui agit en neutralisant la plasmine. Chaque flacon de 5 ml titre 1 000 000 d'unités. Son effet est immédiat mais ne se prolonge pas au-delà de 20 minutes.

Nous donnons la préférence à la première drogue pour la prévention et le traitement des formes peu sévères, en ayant recours à la seconde en cas de fibrinolyse sévère.

La posologie de l'acide epsilon amino-caproïque oscille entre 4 et 20 g. par 24 heures. Celle de l'Iniprol varie de

4 à 10 000 000 d'unités données pour moitié en injection intra-veineuse directe, et pour moitié en perfusion maintenue pendant 3 à 4 heures.

A noter que les deux drogues ne doivent pas être données simultanément vu leur mode d'action. Il est logique de commencer le traitement par l'Iniprol en prenant le relai 4 à 6 heures après la dernière injection avec le Capramol.

HOWLAND et SCHWEIZER (89) recommandent la perfusion rapide de 10 à 20 g. d'E.A.C.A., dissous dans 150 ml de sérum physiologique. La dose de 20 g. ne doit pas être dépassée car on a rapporté dans le littérature des cas d'infarctus sous-endocardiques développés à la suite de telles doses. Les auteurs rappellent aussi l'observation d'un malade où un accident cérébral vasculaire d'origine thrombotique semble avoir été la conséquence de l'apport de 40 g. d'E.A.C.A.

L'acide epsilon amino-caproïque est peu toxique. Il entraîne quelquefois des troubles digestifs (vomissements, diarrhées). En cas d'insuffisance rénale, une élimination ralentie duproduit peu entraîner des taux sanguins considérables et doit faire réduire la posologie.

2) - Le fibrinogène.

Les quantités de fibrinogène à injecter en cas de lyse sont en général sous-estimées. Sachant qu'un taux de 1 g. / l. de sang est nécessaire pour assurer une coagulation normale, et que le volume plasmatique d'un adulte est d'environ 3 litres, il faut injecter d'emblée 3 g. de fibrinogène si le taux de fibrinogène sanguin est très bas, voisin de 0. Comme au cours des lyses intenses, une partie de ce fibrinogène est détruite dès son injection, des doses de 10 à 12 g. sont quelquefois nécessaires.

RABY (153) préfèrent utiliser du plasma concentré ou du sang frais à la place du fibrinogène qui apporte le plasminogène mais non l'inhibiteur.

3) - Le sang frais.

Il est indispensable pour compenser la destruction des facteurs de coagulation lors des lyses intenses.

4) - Les hormones cortico-surrénaliennes.

Elles constituent un apport thérapeutique important. Données en injections rapprochées ou en perfusions, il faut atteindre souvent des doses de l'ordre de 500 mg.

III) - Diagnostic différentiel des syndromes de défibrination.

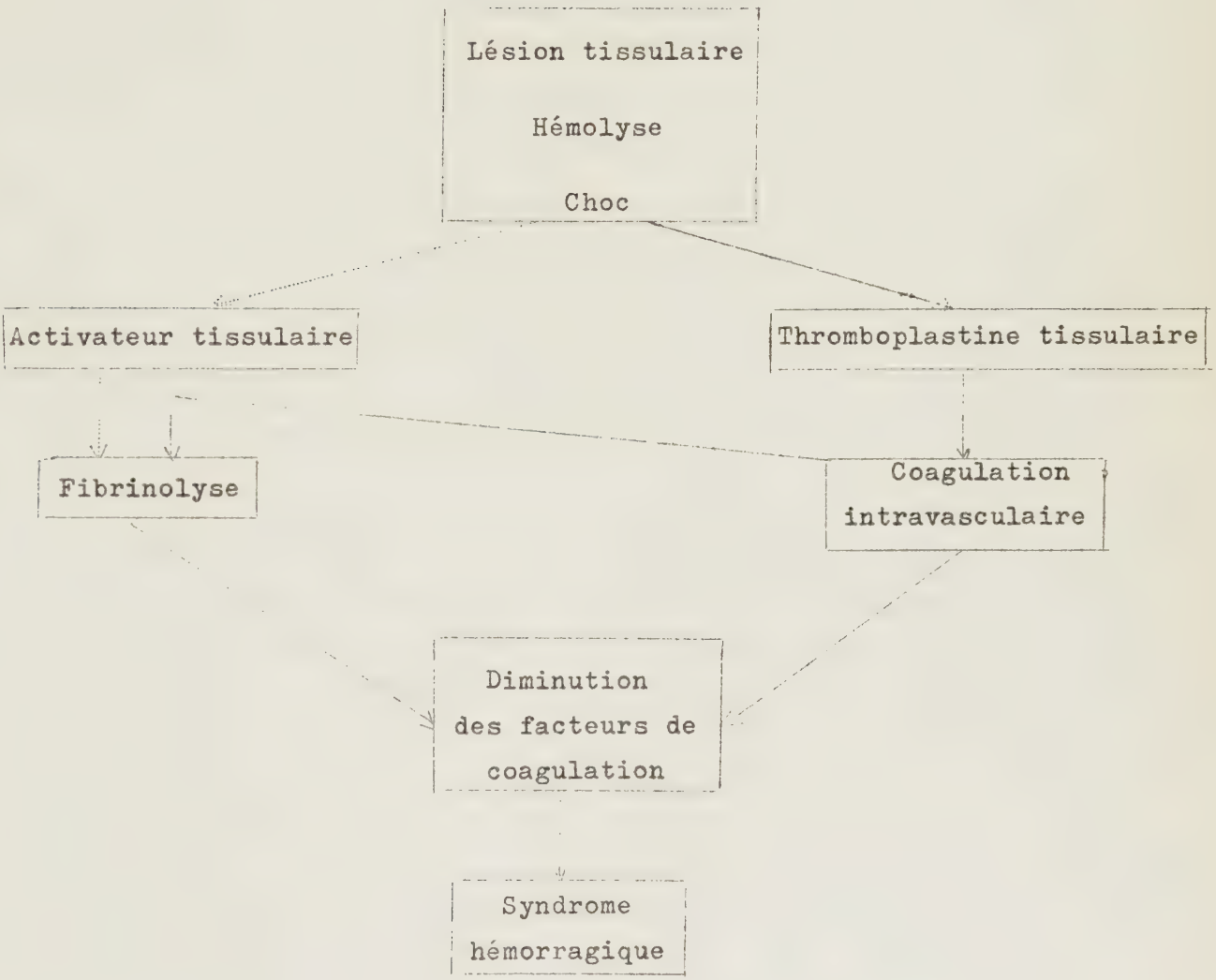
Les syndromes de défibrination, qu'ils soient l'aboutissement d'une fibrinolyse ou d'une coagulation intra-vasculaire, reconnaissent des facteurs étiologiques communs (schéma n° 3)

Ces deux syndromes entraînent une défibrination, le premier par destruction, le second par consommation du fibrinogène. Chacun appelle un traitement précis. Une erreur dans le sens d'une confusion entre les deux processus pourrait entraîner des conséquences catastrophiques. Un diagnostic différentiel est donc à la base d'un traitement correct.

Jusqu'à des temps très récents, l'expérience tendait à mettre en lumière la fréquence des fibrinolyses vis-à-vis de la rareté du syndrome de coagulation intra-vasculaire. Au fur et à mesure que ce dernier est mieux connu, la fréquence des cas diagnostiqués, va en augmentant.

- SCHEMA N° 3 -

- MECANISMES DE LA DEFIBRINATION -



= D'après LARRIEU (modifié), (116).

Pour BOUVIER (21) la plupart des soi-disant fibrinolyses cataclysmiques ne sont en fait que des syndromes de coagulation intra-vasculaire.

Nous avons résumé sur le tableau 6, les facteurs de diagnostic différentiel entre les deux mécanismes. Dans le cadre des examens courants, le seul test différentiel est constitué par la numération des plaquettes : taux normal en cas de lyse, taux abaissé en cas de coagulation intra-vasculaire avec ou sans lyse secondaire.

Deux remarques peuvent être formulées :

- la numération des plaquettes est un test parfois difficilement réalisable. C'est le cas si cette numération s'avère indispensable en dehors des heures de fonctionnement du laboratoire ou en l'absence d'un technicien qualifié. De toute façon, la numération nécessite un délai de 1 à 2 heures, ce qui est retard préoccupant en présence d'un syndrome hémorragique per-opératoire non étiqueté.

- l'hypoplaquettose est d'observation courante au cours des transfusions massives. Elle peut se développer en dehors d'un syndrome hémorragique. Nous-mêmes avons souvent observé des taux inférieurs à 100 000 : mm3 sans saignement anormal. Dans ces conditions, ce test est-il valable pour servir avec certitude de critère différentiel ? On peut arguer que la coagulation intra-vasculaire réalise des taux de plaquettes très bas, de l'ordre de 10 à 20 000 / mm3, taux que n'atteignent en général pas les malades transfusés massivement et ne présentant pas de saignement anormal. Des tests différentiels nouveaux tendent à être établis actuellement. Ils n'ont pas encore subi l'épreuve du temps. De toute façon, ils ont l'inconvénient de n'être réalisables que par des laboratoires hautement spécialisés. Aussi nombre d'auteurs considèrent-ils la numération plaquettaire suffisante pour établir ce diagnostic différentiel et autoriser le traitement par l'Héparine. Certains vont même jusqu'à utiliser ce dernier à titre d'un traitement d'épreuve.

- TABLEAU N° 6 -

- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES SYNDROMES DE DEFIBRINATION -

	CONSOMMATION	CONSOMMATION + LYSE REACTIONNELLE	LYSE AIGUE - SURAIGUE
T. C. Usuel	Normal ou raccourci allongé	Allongé à l'infini	Normal, allongé à l'infini
T.C. sur thrombine	Allongé à l'infini	Allongé à l'infini	Allongé à l'infini
Plaquettes	Abaissées	Abaissées	Normales ±
T.E.G.			
T. S.	Allongé	Allongé à l'infini	Allongé ±
Lyse caillot	Normale - rapide c.peu solide-friable	Dissolution rapide Absence caillot	Dissolution rapide Absence caillot
Lyse caillot Témoin normal	Normale	Dissolution rapide	Dissolution rapide
Epr. QUICK	Prolongée ±	Prolongée à l'infini	Prolongée à l'infini
Proaccélérine (V)	Diminuée ±	Diminuée ++	Diminuée ++
F. A. H. A.(VIII)	Diminué	Diminué	Diminué
Fibrinogène (I)	Abaissé - absent	Abaissé - Absent	Abaissé - Absent
Lyse euglobulines	Normale	Accélérée - Incoag.	Accélérée - Incoag.
Plasminogène	Normal - diminué	Dimimué	Diminué
Produits dégradants du fibrinogène (immuno-diffusion)	Absent	Absent	± normal

e) - Multiplicité des causes dans le développement d'un syndrome hémorragique.

Nous avons vu en introduisant le problème des complications hémorragiques, que celui-ci est le plus souvent le fait d'une association de plusieurs déficits : c'est ce que ROSKAM (157) a appelé " la multicausation ". Au lieu de relever du déficit grave d'un seul facteur, le syndrome hémorragique est le plus souvent en rapport avec un déficit modéré de plusieurs facteurs. D'après SHIBUSAWA (174), ce n'est que dans 25 % des cas que le trouble est en relation avec la perturbation d'un seul facteur. Dans les 75 % des cas restants, il dépend d'une combinaison de plusieurs modifications. Ces combinaisons sont variées. Ainsi, les auteurs estiment que :

- dans 38 % des cas, il s'agit d'une association fibrinolyse, déficit en facteurs de coagulation et thrombocytopénie ;

- dans 80 % des cas, il s'agit d'une association intoxication par le citrate et fibrinolyse ;

- dans la majorité des cas, il s'agit d'une fibrinolyse associée à un déficit en facteurs de coagulation, à une thrombocytopénie, et à une intoxication par le citrate.

D'après les mêmes auteurs, le type d'association dépend de la maladie causale et du mode de transfusion. Aussi en cas de transfusion, à l'occasion d'une intervention chez des insuffisants hépatiques, l'association fibrinolyse, déficit en facteurs de coagulation, intoxication par le citrate, formation d'anticoagulants, troubles de la perméabilité, est susceptible de survenir. D'autre part, en cas d'opération étendue sur le poumon, le pancréas, la prostate et l'utérus, c'est la fibrinolyse grave accompagnée de perturbations des facteurs

de coagulation et du taux des plaquettes, qui est le plus souvent réalisée.

SUNADA et Coll. (186) concluent eux-aussi que la tendance hémorragique ne peut résulter de la perturbation d'un seul facteur. En effet, le saignement peut résulter de la combinaison

- d'un déficit du nombre et de la fonction des plaquettes,
- d'une perturbation des facteurs vasculaires liée à la transfusion massive,
- des troubles de la coagulation en rapport avec d'autres facteurs tels que le choc hémorragique, l'anoxie, la mauvaise condition physique, le traumatisme chirurgical majeur, l'insuffisance hépatique.

L'ensemble prolonge le saignement qui devient alors incontrôlable. Dans ce cas, le sang conservé, et les solutés macromoléculaires peuvent encore aggraver les troubles de la coagulation.

f) - Diagnostic d'un syndrome hémorragique en cours de transfusion massive.

" Les causes possibles d'une perturbation de l'hémostase dans cette situation, sont nombreuses, et de multiples mécanismes peuvent être simultanément concernés. Des résultats d'examens biologiques similaires peuvent résulter de perturbations totalement distinctes, chacune appelant un traitement différent. Les publications se rapportant à un saignement per-opératoire anormal, sont confuses, car beaucoup d'auteurs n'ont rapporté que les résultats d'un ou de quelques tests spécialisés, en insistant sur l'anomalie biologique constatée plutôt qu'en développant le mécanisme réel " (PERKINS, 148). Ces lignes résument bien une partie des problèmes soulevés par l'apparition d'un syndrome hémorragique en salle d'opération.

Il est souvent difficile d'obtenir une dissection hémobiologique complète au moment où elle serait le plus nécessaire. Du fait de la spécialisation des investigations fines, elles ne peuvent être effectuées 24 h / 24. Les transfusions massives effectuées le plus souvent à l'occasion d'interventions prolongées, débordent les horaires de fonctionnement du laboratoire spécialisé. Il faut rappeler aussi les limites des examens. L'expérience prouve que, pour une perturbation sensiblement égale de la crase sanguine, tel malade développera un syndrome hémorragique, alors que tel autre ne présentera aucun saignement anormal.

Notre but est de développer ici une ligne de conduite, la plus simple possible, qui doit aboutir à fournir les indications indispensables au diagnostic et au traitement d'un syndrome hémorragique.

Jusqu'à une date très récente, nous avons entrepris un traitement systématique prophylactique des complications hémorragiques. Nous avons ainsi littéralement " inondé " nos malades avec les différentes drogues pro-coagulantes, hémostatiques, anti-fibrinolytiques, disponibles dans la pharmacopée. Il nous est impossible de juger la valeur réelle d'une telle conduite. On peut se demander dans quelle mesure les drogues destinées à favoriser la coagulation, ne précipitent pas l'évolution vers une coagulation intra-vasculaire, si elles sont administrées à fortes doses à des malades prédisposés du fait du traumatisme tissulaire et de la transfusion massive. C'est pourquoi, nous nous proposons dans l'avenir de réduire dans une très large mesure l'emploi systématique de ces drogues et de ne les administrer qu'en fonction des données d'examens simples pouvant être pratiqués en salle d'opération même.

En présence d'un syndrome hémorragique survenant sous transfusion massive, il faut :

- éliminer un défaut d'hémostase chirurgicale,
- éliminer une erreur de transfusion (sang incompatible),
- éliminer une cause non liée directement à la transfusion : rétention de CO2, anoxie, vasodilatation, hypertension veineuse,
- faire le diagnostic de la nature de ce syndrome hémorragique.

Nous avons schématisé l'ensemble des investigations à pratiquer en salle d'opération (schéma n° 4). Un certain nombre d'examens peut orienter ce diagnostic(tableau n° 7).

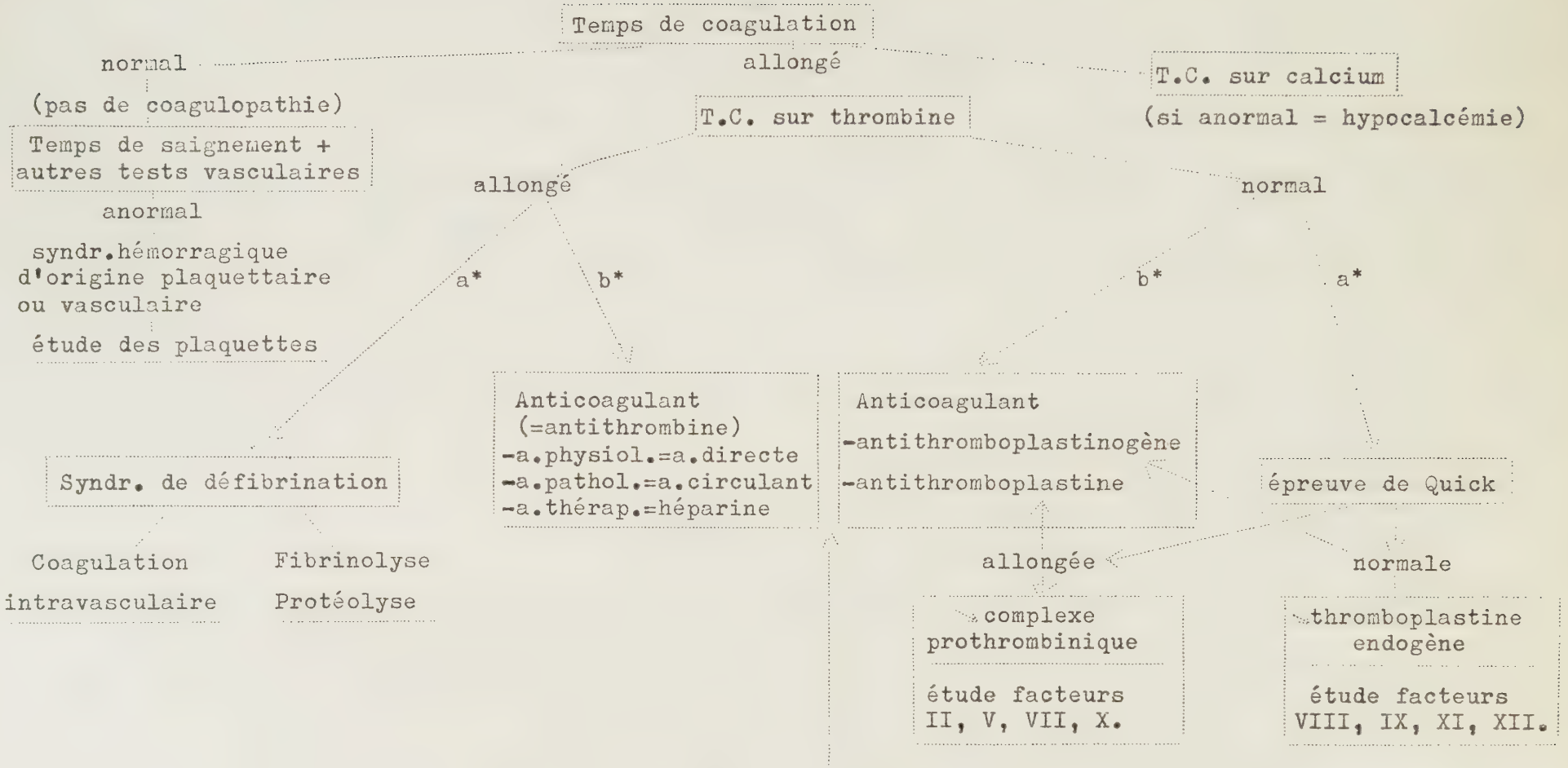
Ces examens (différents temps de coagulation) doivent être exécutés en suivant les impératifs usuels en matière d'hémo-biologie. Il convient notamment d'utiliser des tubes en verre, d'une propreté rigoureuse (tubes à hémolyse). Ils comprennent :

= Temps de coagulation usuel :

2 ml de sang prélevés dans une veine à distance du sang transfusé
Valeur normale : 6 à 11 mn.

= Temps de coagulation sur calcium :

2 ml de sang + 0,5 ml de chlorure de calcium M / 40.
Ce test pourrait ne pas être indispensable. Nous avons vu la rareté des troubles de coagulation par la seule hypocalcémie. Il peut néanmoins être utile pour confirmer le temps de coagulation usuel.
Valeur normale : 6 à 11 mn.



Recherche d'un anticoagulant:
étude des mélanges de plasma

1) la coagulation anormale du plasma pathologique n'est pas corrigée par addition d'un plasma frais normal.

2) la coagulation normale d'un plasma témoin est perturbée quand on ajoute une petite quantité du plasma du malade.

a* = corrigé par addition de plasma d'un témoin normal
b* = non corrigé par addition de plasma d'un témoin normal

Schéma n° 4

- TABLEAU N° 7 -

- TESTS RAPIDES D'ORIENTATION -

TEMPS DE COAGULATION USUEL	TEMPS DE COAGULATION SUR CALCIUM	TEMPS DE COAGULATION SUR THROMBINE	PRESOMPTION DE	TESTS A PRATIQUER
Allongé à l'infini	Normal	Normal	Hypocalcémie	
Lent et difficile	Lent et difficile	Rapide et normal	Déficit du complexe - prothrombinique Déficit - chromboblastine anticoagulant	Temps de QUICK Von KAULLA (déficit de la prothrombine par protéolyse)
Normal ou rapide	Normal ou rapide	Normal	Fibrinolyse réactionnelle à l'hypercoagulabilité (débutcoagulation intra-vasculaire)	Von KAULLA obs. caillot, plaquettes
Allongé à l'infini	Allongé à l'infini	Allongé à l'infini	Fibrinolyse (anticoagulant) Coagulation intra-vasculaire + lyse réactionnelle	T.C. sur thrombine + fibrinogène Von KAULLA Plaquettes

= Temps de coagulation sur thrombine :

2 ml de sang + 0,25 ml d'une solution de thrombine.
La solution de thrombine est obtenue en reconstituant une ampoule de Thrombase Roussel par 4 à 5 ml de sérum physiologique (RABY, 153). Certains auteurs ajoutent au sang toute la Thrombase contenue dans une ampoule. Nous utilisons une petite fraction de l'ampoule.
Valeur normale : environ 4 secondes.

Dans tous les cas, il convient de prélever aussi 5 ml de sang sur 0,25 ml de citrate trisodique à 9 %, pour examens ultérieurs.

Il nous a paru intéressant de rapporter ici la conduite préconisée par MOORE, (135) : réaliser un temps de coagulation.

- s'il est normal :

+ temps de saignement, taux de prothrombine et taux de plaquettes = normaux,
* rechercher : transfusion de sang incompatible, hypercapnie, hypoxie.

- s'il est allongé : (supérieur à 12 mn)

1) - Temps de coagulation sur thrombine :

= normal + " bon " caillot
* absence de déficit en fibrinogène
. sang frais, plasma frais, hémostatiques et coagulants.

= ± normal, mais " mauvais " caillot, lysé en 45 à 90 mn
* fibrinolyse ± hypofibrinogénémie
. antifibrinolytiques, fibrinogène, corticoïdes.

= absence de caillot :
* afibrinogénémie
. antifibrinolytiques, fibrinogène, corticoïdes.

= présence de caillot, mais mauvaise rétraction,
* défaut plaquettaire.

2) - Temps de saignement :

- normal
  + autres tests normaux
  chercher hypercapnie, hypoxie.

- allongé : (supérieur à 8 mn)
  . déficit en plaquettes : taux inférieur à 50 000
    la rétraction du caillot sera mauvaise
    traitement : sang frais, plasma enrichi en plaquettes.
  . plaquettes normales
    traitement : sang frais, Hydrocortisone.

3) - Taux de prothrombine :

Si ce taux est bas (inférieur à 15 %) donner du sang, du plasma frais, la solution P.P.S.B., de la vitamine K1 (50 mg).

4) - Test du lacet :

S'il est positif, fragilité capillaire. Donner des corticoïdes.

MOORE propose de " palper " le caillot entre deux doigts : si ce caillot apparaît bien structuré, ferme, résistant à la manipulation, les protéïnes de coagulation sont probablement normales. Si, au contraire, le caillot est fragile, se fragmente aisément, il faut redouter un déficit en fibrinogène.

C O N C L U S I O N :

Vu la gravité de certains syndromes hémorragiques après transfusion massive, la faible efficacité du traitement curatif chez certains malades, il convient de s'attacher à réaliser une prophylaxie efficace de ces complications redoutables. Nous aurons l'occasion d'y revenir à la fin de ce travail.

ROMANOFF et Coll. (156) préconisent le recours au sang hépariné ou à la transfusion directe, c'est-à-dire la transfusion de bras à bras. Ces deux possibilités pourraient certes prévenir en grande partie ces complications. Dans l'état actuel de notre approvisionnement en sang, leur réalisation est impossible du point de vue pratique. Aussi nous limiterons-nous volontairement aux problèmes du sang conservé sur A.C.D..

" En ce qui concerne le saignement anormal, le cas le plus fréquent est celui où le saignement débute à l'occasion d'un accident chirurgical, d'une coagulation intra-vasculaire, d'un trouble préalable presque méconnu. La situation est aggravée par l'administration de fortes quantités de sang conservé, parfois associées au Dextran. Le geste thérapeutique le plus utile est le remplacement des pertes par le sang frais " (PERKINS, 148).

B) - C O M P L I C A T I O N S C A R D I O - V A S C U L A I R E S

Nous examinerons ici successivement :

- l'arrêt circulatoire,
- la surcharge cardio-vasculaire.

I) - L'ARRET CIRCULATOIRE.

Sa fréquence est diversement appréciée. HOWLAND (83) signale 22 arrêts cardiaques pour 130 transfusions massives supérieures à 10 flacons (5 litres). GERMAIN (67) rélève 9 arrêts cardiaques pour 72 transfusions massives. Dans 6 cas cependant, la transfusion ne paraît pas responsable. Dans 5 cas, l'arrêt cardiaque est dû à l'hémorragie, et une fois à l'anoxie.

L'arrêt circulatoire peut revêtir 3 formes :

- la fibrillation ventriculaire,
- l'arrêt cardiaque vrai,
- l'inefficacité cardiaque.

Il peut survenir subitement ou être précédé par une chute progressive de la tension artérielle. Les signes électro-cardiographiques prémonitoires comprennent un allongement de QT, une élévation de l'onde T qui devient symétrique, des troubles de la dépolarisation ventriculaire, des extra-systoles ventriculaires, une bradycardie.

La fibrillation ventriculaire représente la forme d'arrêt circulatoire la plus fréquemment observée. HOWLAND et Coll. (84)

rapportent 9 cas de fibrillation ventriculaire relevés dans une série de 253 patients transfusés massivement avec du sang citraté. Dans 6 cas, la transfusion avait dépassé 5 000 ml et dans les 3 autres, elle était respectivement de 3 500, 4000, et 4 500 ml. La réanimation comporta notamment la défibrillation par choc électrique et fut couronnée de succès dans 2 cas.

L'étiologie de la fibrillation ventriculaire n'est pas univoque. C'est ainsi que l'on peut incriminer :

- l'injection d'un soluté riche en potassium (LE VEEN, 122),
- l'injection de calcium entraînant une calcémie supérieure à 300 ml / litre,
- l'acidose,
- l'hypothermie (HOWLAND, 84 - 86),
- l'injection rapide de grandes quantités de citrate et l'hypocalcémie qui en découle.

D'une façon générale, l'incidence des complications cardiaques est proportionnelle à la vitesse de perfusion. C'est ainsi que BOYAN et HOWLAND (24) notent une fréquence de l'arrêt circulatoire particulièrement élevée pour des vitesses de perfusion supérieures à 2 500 ml / heure.

Toutes ces conditions peuvent être réalisées lors de la transfusion massive.

1) - Le potassium.

STEWART et Coll. (184) ont mis en lumière le rôle de l'hyperkaliémie dans le développement des troubles de conduction et de l'arrêt cardiaque en diastole. Cependant, il semble que l'hyperkaliémie à elle seule, ne soit pas toujours suffisante pour déclencher

une fibrillation ventriculaire. On a rapporté de nombreuses observations, surtout chez l'enfant, d'états d'hyperkaliémie très importants qui n'avaient entraîné aucune manifestation cardiaque majeure.

Deux des malades de HOWLAND et Coll. (84) présentaient au moment de l'arrêt circulatoire, des taux respectifs de potassium de 6,15 et 5,85 meq. / l. De nombreux autres malades avaient montré des augmentations identiques sans présenter de fibrillation ventriculaire.

2) - L'hypercalcémie.

L'administration de chlorure de calcium peut augmenter l'excitabilité ventriculaire et produire des extra-systoles et une fibrillation. Ces effets toxiques sont favorisés par l'hypoxie et l'hypothermie (conditions souvent réalisées au cours des transfusions massives). L'apport de sels de calcium doit être aussi particulièrement prudent si le malade reçoit en même temps de la Digitaline, car le calcium potentialise l'effet de la Digitaline et précipite l'apparition d'une arythmie.

3) - L'acidose.

BAUE (12), DARBY (53), et NAHAS (137) ont montré l'effet dépresseur myocardique de l'acidose. Le développement d'une acidose est fréquent lors des interventions majeures comprenant une transfusion massive. 60 % des malades de SCHWEIZER et HOWLAND (164) ont développé une acidose métabolique. 73 % des malades en acidose ont présenté des modifications cardio-circulatoires alors que ces mêmes complications n'ont été observées que chez 29 % des malades ne présentant pas d'acidose.

4) - L'hypothermie.

Nous avons déjà vu le rôle que peut jouer le refroidissement cardiaque dans le déclenchement de la fibrillation ventriculaire.

BROOKS et HOFFMAN, (in COURBIER, 45) pensent que le mécanisme de la fibrillation ventriculaire est dû à des zones de refroidissement inégalement réparties dans le muscle cardiaque. " Il y a coexistence d'aires de température différente, donc de métabolisme différent, aboutissant à une excitabilité et une conductivité inégales. La réponse du muscle cardiaque à un stimulus n'est pas uniforme dans ces conditions. La conduction est irrégulière et peut donner lieu à une fibrillation ventriculaire ".

5) - Le citrate.

D'après COOKSON et Coll. (43), la disparition du calcium ionisé qui se combine avec l'ion citrate, perturbe la contraction musculaire et entraîne en fin de compte un arrêt cardiaque en diastole. ZAUDER et Coll. (206) rapportent l'observation d'un arrêt cardiaque qui ne fut réversible qu'après injection intra-cardiaque de 600 mg de chlorure de calcium.

- Conséquences pratiques.

Elles sont basées sur l'expérience qui montre qu'une hypocalcémie, une hyperkaliémie, l'acidose ou l'apport massif de citrate, jouent plus souvent par leur association et non à titre isolé un rôle majeur dans l'arrêt circulatoire. Il faudra donc éviter leur apparition même si leur rôle exact est encore souvent mal connu.

On voit l'intérêt que représente la surveillance continue de l'activité électrique du coeur pendant la transfusion massive. Elle seule permet un diagnostic immédiat de l'imminence d'une fibrillation ventriculaire. C'est aussi l'appariton d'ondes T, amples et symétriques, l'allongement de l'espace QT, l'élargissement et la déformation des complexes rapides QRS qui font évoquer l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie.

La fibrillation liée au refroidissement myocardique ne sera réversible, spontanément ou après choc électrique qu'à la condition formelle d'un réchauffement préalable du myocarde. Si cette fibrillation ventriculaire survient après l'injection de très grandes quantités de sang, cas où l'hypothermie intervient très vraisemblablement, le massage cardiaque par voie interne doit être préféré à la voie externe. En effet, la thoracotmie et l'ouverture du péricarde permettent seules un réchauffement rapide et efficace du coeur à l'aide de sérum chaud.

D'une façon générale, les accidents d'arrêt cardiaque sont rares et lorsqu'ils se produisent, ils ne sont dus qu'exceptionnellement à la transfusion massive elle-même (PICAULT in KERN, 150).

II) - LA SURCHARGE CIRCULATOIRE.

Dans les travaux qui nous ont été accessibles, très peu d'auteurs rapportent des accidents de surcharge.

C'est une complication rare. En effet, à côté du volume de l'hémorragie et de son débit, l'organisme, dans les conditions normales, est capable de s'adapter rapidement à un apport sanguin même important et rapide grâce à la vasodilatation splanchnique, à l'augmentation de

débit cardiaque (loi de Starling), à la diffusion des liquides en excès vers le secteur interstitiel.

Cependant, certaines restrictions s'imposent. C'est le cas des sujets ayant présenté des hémorragies, isolées ou répétées, et qui sont arrivés au stade d'hémodilution. Du fait de l'anémie, le travail du coeur se trouve déjà augmenté, et le myocarde va répondre à une transfusion importante par une diminution du débit cardiaque. C'est le même phénomène qui peut expliquer les accidents de surcharge survenant chez les sujets cardiaques, et les sujets âgés.

L'apparition de toux avec oppression thoracique et angoisse ainsi qu'une turgescence veineuse, permet de suspecter une surcharge. Ces symptômes sont en partie absents en cas d'anesthésie générale et c'est alors le contraste entre la chute tensionnelle et la cyanose liée à une turgescence veineuse qui permet d'évoquer le diagnostic.

FORSTER et Coll. (63), dans une série de 17 malades, ont vu se développer 3 accidents de surcharge. Selon KERN (106), " le danger de surcharge est un mythe ". Sur 100 malades observés, l'auteur n'a relevé qu'un seul cas de surcharge qui a facilement cédé au traitement classique.

- C O N C L U S I O N -

A la lumière de cette étude des complications liées à la transfusion massive, un fait important semble se dégager. Ces complications sont essentiellement de deux types : cardio-vasculaires et hémorragiques. Elles sont beaucoup moins liées à la transfusion de sang conservé elle-même, qu'à l'état du receveur de cette transfusion. Certes, la quantité et probablement les qualités de ce sang, interviennent, mais c'est essentiellement l'état du receveur qui détermine la survenue d'une complication et qui surtout lui confère ses caractères et sa sévérité.

- CHAPITRE VII -

- COMPLICATIONS CLASSIQUES DE LA TRANSFUSION SANGUINE -

A côté des complications plus spécifiquement liées à la transfusion massive (cardio-vasculaires et hémorragiques), tout malade transfusé massivement est évidemment soumis aux complications classiques de la transfusion. Le risque est fonction du nombre de flacons transfusés. Nous n'insisterons ici que sur certains points.

I) - INCOMPATIBILITE TRANSFUSIONNELLE.

Nous avons déjà évoqué ce risque dans la mesure où il peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique.

Analysant 120 cas d'accidents par incompatibilité transfusionnelle, JOSSO et Coll. (104) relèvent 13 observations d'incompatibilité " probable " concernant des malades ayant subi des transfusions massives suivies de signes d'hémolyse intra-vasculaire et d'anurie.

Chez ces sujets, il n'a pas été possible d'apporter a posteriori la preuve biologique de l'accident d'incompatibilité, et les flacons transfusés n'ont pu être vérifiés.

Dans la littérature qui nous a été accessible, nous n'avons pas trouvé de statistiques rapportant des accidents d'incompatibilité lors des transfusions massives. Il ne fait pas de doute que la transfusion massive contitue un terrain d'élection pour ces accidents. Dans le climat d'extrême urgence où elles sont réalisées, le contrôle pré-transfusionnel des flacons ne peut être effectué. De plus, ce contrôle ne concerne que des systèmes A, B, O.

II) - L'HEPATITE POST-TRANSFUSIONNELLE.

L'hépatite post-transfusionnelle est une complication classique de la transfusion sanguine. C'est une complication préoccupante.

Selon ORKIN (144), l'incidence de l'hépatite post-transfusionnelle varie de 0,2 à 4 %. Environ 15 % des hommes et 8 % des femmes, présentant une hépatite, meurent. Il s'agit le plus souvent de malades âgés de plus de 55 ans.

CREUTZFELDT et Coll. (47) notent que, environ 1/3 des malades présentant une hépatite ictérique, ont reçu dans les mois qui ont précédé une ou plusieurs transfusions. C'est un fait alarmant, car la mortalité des ictères après transfusion, varie de 4,4 à 12 %. Donc, de ce fait, la mortalité est supérieure à celle de l'hépatite épidémique.

La fréquence de l'hépatite post-transfusionnelle (ictérique) est proportionnelle au nombre de flacons transfusés, mais ne dépasse pas un maximum de 8 % (ALLEN, 5). Cette valeur maximale est atteinte avec 6 flacons.

- Tableau n° 8 -

- Fréquence de l'hépatite en fonction de la quantité de sang transfusé - (ALLEN, 1962)

NOMBRE DE FLACONS	NOMBRE DE RECEVEURS	HEPATITE ICTERIQUE
1	880	1,4 %
2	572	2,7 %
3	218	3,2 %
4	323	2,5 %
5	135	6,7 %
6	96	8,3 %
+ 6	321	5,4 - 7,8 %

Cette forme ictérique n'est qu'une fraction des hépatites post-transfusionnelles.

La forme anictérique, dont le diagnostic est surtout confirmé par le taux des transaminases sériques, est beaucoup plus fréquente. Elles sont graves puisqu'elles peuvent aboutir à l'hépatite chronique, à la cirrhose.

SHIMIZU a suivi 175 malades. Alors que 6 % d'entre eux seulement ont présenté un ictère (certains avaient reçu 25 flacons et plus), 64,5 % des receveurs ont présenté une élévation significative des transaminases pendant au moins 2 semaines. Chez 10 malades, la biopsie a confirmé l'étiologie hépatique de cette élévation des transaminases.

CREUTZFELDT et Coll. (47) ont constaté que 10,6 % des malades transfusés avec 1 à 3 flacons, et 22,4 % de ceux qui avaient reçu plus de 3 flacons, ont présenté une élévation significative et durable des transaminases S.G.P.T. Dans tous les cas, où une biopsie hépatique a pu être pratiquée, l'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'une hépatite virale. Seulement un cas de ces hépatites présentait une forme ictérique. En conséquence, sans la détermination des S.G.P.T., 75 % de toutes les hépatites n'auraient pas été reconnues dans la mesure où les formes anictériques n'auraient pas présenté de signes subjectifs évocateurs.

- Tableau n° 9 -

- Fréquence des hépatites ictériques et anictériques -

NOMBRE DE FLACONS	HEPATITES ICTERIQUES ET ANICTERIQUES
1 - 4	38 %
5 - 8	58 %
9 - 12	72 %
13 - 16	83 %
17 - 20	82 %
21 - 25	82 %
26	88 %

La durée d'incubation est très variable. Un tiers des patients ont une durée d'incubation relativement courte, inférieure à 6 semaines. Le reste se disperse sur une période allant jusqu'à 24 semaines.

A l'opposé, ALLEN (5) et d'autres auteurs, ont trouvé un maximum de fréquence entre le 30e et le 70e jour.

D'après ORKIN (144), les manifestations cliniques se développent entre le 30e et le 120e jour après la transfusion et plus fréquemment entre le 30e et le 60e.

Existe-t-il une prophylaxie ?

Il n'y a pas de tests spécifiques permettant de reconnaître un porteur de virus sain.

La limitation des indications strictes de la transfusion sanguine ne se pose pas en cas de transfusion massive.

Le Centre de Transfusion Sanguine peut surveiller les donneurs, mais la difficulté tient au fait qu'il s'agit de donneurs occasionnels le plus souvent.

Il est difficile de doser les transaminases dans chaque flacon.

La prophylaxie par gamma-globulines est-elle efficace ?

CREUTZFELDT et Coll. (47) a réalisé cette prophylaxie chez 101 malades transfusés. Les résultats ont été :

- une réduction des formes anictériques de 10,6 à 4 %,
- l'absence de formes ictériques par ailleurs.

Ainsi, la fréquence des deux formes, ictérique et anictérique, a été diminuée après gamma-globulines. La première dose était introduite dans le flacon immédiatement avant la transfusion.

ALLEN (5) a préconisé de réaliser cette prophylaxie chez des malades particulièrement menacés, en l'occurence :

- les malades âgés de plus de 40 ans chez lesquels la mortalité après hépatite est plus élevée,
- les femmes, surtout les femmes enceintes,
- les malades présentant une affection chronique.

CREUTZFELDT et Coll. (47) estiment qu'il n'est pas utile de réaliser cette prophylaxie en cas de transfusion massive, car la consommation de gamma-globulines serait trop forte. Par ailleurs, avec l'élévation du nombre de flacons, la mortalité diminue.

III) - LES EMBOLIES GAZEUSES.

Lorsque l'on utilise une hyperpression pour accélérer une transfusion, il peut se faire que le flacon se vide plus rapidement que prévu. L'air sous pression situé au-dessus du sang, pénètre dans la tubulure puis dans la circulation du malade. C'est ainsi que RUESCH et BOLLINGER (158) rapportent 4 cas d'embolie gazeuse reconnaissant ce mécansime comme origine : 3 fois l'évolution fut fatale, 1 fois la réanimation cardiaque fut efficace. D'après DORNETTE et ORTH (55), une mort sur un total de 108 cas serait due à l'embolie gazeuse à la suite d'une transfusion sous pression.

C'est donc un accident grave pouvant menacer la vie du malade.

1) - Formes cliniques.

Cliniquement, on peut distinguer 3 formes ayant des conséquences thérapeutiques différentes.

a) - L'embolie gazeuse du coeur droit (veineuse).

b) - L'embolie gazeuse du coeur gauche (artérielle).

c) - Les formes mixtes :

- celles liées au passage de l'air vers le coeur gauche par l'intermédiaire des capillaires pulmonaires,

- celles, de plus grande importance, en rapport avec le passage de l'air du coeur droit vers le coeur gauche par la persistance de l'ouverture du Trou de Botal ou à l'occasion d'affections cardiaques comportant un shunt droit-gauche. Il existe alors le risque de blocage total du système coronarien ou l'occlusion massive des vaisseaux cérébraux par l'air.

En cas d'aspiration massive d'air dans les veines entraînant une embolie gazeuse coronarienne, les consignes thérapeutiques sont aussi impératives qu'en cas d'embolie pulmonaire massive ou d'arrêt circulatoire d'une origine différente. En cas d'abstention, les possibilités de réanimation cardiaque et cérébrale sont rapidement dépassées et tous les efforts resteront vains. Ne pas reconnaître cet accident peut donc avoir des conséquences gravissimes.

2) - Physio-pathologie.

a) - L'embolie d'origine veineuse.

L'entrée en quantité limitée d'air dans les veines est en général bien tolérée par l'organisme. Par contre, si la péné-

tration est massive, elle réalise dans les formes typiques un bruit de moulin perçu à l'auscultation cardiaque, en relation avec une obstruction d'un territoire étendu de la petite circulation. La conséquence en est une montée notable de la pression dans les grosses veines arrivant au coeur et dans le ventricule droit qui se dilate rapidement. La pression intra-aortique chute, entraînant une insuffisance coronarienne aigue qui traduit l'effondrement du débit cardiaque. La mort est en relation immédiate avec une défaillance du coeur droit.

b) - L'embolie du coeur gauche.

Elle va intéresser le système coronarien, et à un degré ultérieur, les artères cérébrales. Les petites bulles d'air isolées sont le plus souvent rapidement transférées dans le système veineux.

Si l'air bloque massivement les artères coronariennes, le flux sanguin coronaire est complètement interrompu. Il s'en suit une hypoxie grave avec dilatation du coeur. Cette dilatation a pour conséquence un étirement des coronaires avec diminution de leur calibre, ce qui abaisse sinon supprime tout transfert d'air du versant artériel vers le versant veineux. Le tracé électro-cardiographique peut montrer des signes d'infarctus ou de bloc de branche. La fibrillation ventriculaire précèdera l'arrêt cardiaque en diastole.

L'occlusion du tronc de la coronaire gauche et de ses branches, entraîne une dilatation du coeur gauche, traduisant une insuffisance par suite d'une diminution du débit. La pression artérielle chute. Le coeur droit est capable de maintenir son activité dans un premier temps, mais très rapidement, il va défaillir à son tour car sa vascularisation vient de l'aorte. Le ventricule droit devient incapable d'assurer

l'éjection du retour veineux ; il va donc se dilater à son tour.

S'il y a obstruction de la coronaire qui vascularise le ventricule droit, celui-ci se dilate le premier et très rapidement ces troubles se répercutent sur le ventricule gauche, en relation avec l'insuffisance de débit dans la petite circulation. Le ventricule gauche diminue de volume mais continue de se contracter efficacement.

3) - Diagnostic des embolies gazeuses.

Il faut penser à la possibilité d'embolie gazeuse, après intervention sur le médiastin, en cas de blessure du poumon, en cas de survenue de signes cérébraux, en cas de transfusion sanguine sous pression.

4) - Prévention et traitement.

Le meilleur traitement de cette complication réside dans sa prévention. Le recours à des sacs en matière plastique pour la conservation du sang, éliminerait totalement ce problème, car l'application d'une pression se faisant par l'extérieur du sac permettrait une perfusion rapide tout en évitant le risque d'embolie gazeuse.

Si le sang est conservé en flacons de verre, on peut utiliser le branchement en dérivation de deux flacons de sang. Ce sang, éjecté sous pression, traverse un flacon plein avant d'atteindre le malade. Ce procédé diminue certes, mais n'élimine pas complètement, le danger d'embolie, et nécessite lui-même une surveillance constante.

En cas d'embolie massive du coeur droit, le traitement consiste à placer le malade en décubitus latéral gauche et tête basse (manoeuvre de Durant). Cette manoeuvre est destinée à rassembler l'air dans le coeur droit. En cas d'insuccès, il y a indication de

thoracotomie avec massage cardiaque. Une ponction du coeur droit doit être tentée en vue d'aspirer l'air contenu dans le ventricule. Certains recommandent l'ouverture de l'infundibulum pulmonaire pour permettre l'aspiration correcte de la mousse (sang + air) qui s'accumule à ce niveau et dans l'artère pulmonaire. Il est recommandé de réaliser simultanément une transfusion intra-artérielle dans l'artère radiale à pression suffisante pour réaliser l'injection dans les coronaires et les artères cérébrales.

En cas d'embolie artérielle, le traitement doit se centrer en première ligne sur le déblocage des coronaires et des vaisseaux cérébraux. Ces mesures sont entreprises le plus vite possible avant l'installation de lésions irréversibles au niveau du myocarde et du cerveau. Le massage cardiaque et la défibrillation sont souvent efficaces. Mais certains massages doivent être poursuivis longtemps car le cheminement des embols gazeux à travers les capillaires d'un coeur dilaté, est souvent lent et difficile. Il est bon de lever cette dilatation pour faciliter ce cheminement. Par ailleurs, il faut réaliser un massage digital des artères coronaires pour exprimer les bulles d'air. Afin de décharger le coeur dilaté, l'occlusion temporaire des veines caves est indispensable. Le massage cardiaque peut être associé à la transfusion intra-artérielle ou intra-aortique, completée par un éventuel choc électrique et l'injection de calcium ou d'Adrénaline intracardiaque.

L'embolie gazeuse est un accident relativement rare. Il nécessite cependant les gestes rapides et précis. C'est pourquoi il nous a paru utile de rappeler certains points de technique qui sont en général ignorés.

- CHAPITRE VIII -

- MORTALITE LIEE A LA TRANSFUSION MASSIVE -

La transfusion massive, bien que geste de sauvetage, peut être responsable par elle-même d'évolutions mortelles.

Les statistiques les plus souvent rencontrées dans la littérature, font état de la mortalité en fonction du volume transfusé (HOWLAND, 96 - VOGEL, 196 - KREVANS et JACKSON, 111).

C'est ainsi que KREVANS et JACKSON, sur une série de 14 malades recevant entre 5 500 et 20 500 ml de sang en 48 heures, déplorent 12 décès soit une mortalité de 80 %. 11 présentaient un syndrome hémorragique ; tous les 14 étaient en état de choc, et 8 fois, il s'agissait de choc grave résistant aux transfusions massives et à l'administration de Noradrénaline.

HOWLAND a publié 2 statistiques : l'une en 1955, l'autre en 1965. En 10 ans, la mortalité a nettement baissé.

Statistique de 1955 (83)

- Mortalité de 25 % après 12 unités,
- Mortalité de 50 % après 20 unités.

Statistiques de 1965 (95)

- Mortalité de 2,5 % pour 10 à 19 unités
- Mortalité de 8 % pour 20 unités et plus.

Cette réduction de mortalité est liée à la codification stricte de la technique de transfusion massive, développée à la lumière d'un nombre impressionnant de cas recueillis en chirurgie carcinologique. C'est à HOWLAND et à son école que l'on doit les travaux les plus importants sur les transfusions massives.

Au Congrès Mondial d'Anesthésiologie de 1964, HOWLAND (92) a rapporté une statistique portant sur 1 238 transfusions massives détaillées dans le tableau n° 10. Il met par ailleurs cette mortalité en relation avec la thérapeutique utilisée parallèlement à cette transfusion massive (Tableau n° 11). Enfin, il donne le détail des 32 décès observés à l'occasion de ces 1 238 transfusions massives (Tableau n° 12).

La mortalité peut être considérée comme la résultante, d'une part de l'affection causale et de ses complications propres (chirurgicales), et d'autre part de la transfusion massive. Seules ces dernières doivent être prises en considération ici. D'après HOWLAND, les complications graves de la transfusion massive surviennent essentiellement à partir du moment où cette transfusion a apporté l'équivalent du double de la masse sanguine.

- STATISTIQUE DE HOWLAND (92) -

- Tableau n° 10 -

- Transfusion massive sans apport de calcium -

- UNITES -	- CAS -	- DECES -	- MORTALITE -
5 - 9	953	0	0
10 - 14	149	7	4,5 %
15 - 19	79	6	7,9 %
20 - 24	24	5	20,8 %
25 - 29	15	5	33,3 %
30 +	21	9	42,9 %
	1 238	32	2,5 %

- Tableau n° 11 -

- Mortalité et thérapeutique -

	10-19 Unités de Sang			+ 20 Unités de Sang		
	Cas	Mortalité	%	Cas	Mortalité	%
Sang froid + Ca	99	18	18	15	7	47
Sang froid sans Ca	66	8	12	7	3	43
Sang réchauffé sans Ca	100	4	4	35	14	38
Sang réchauffé + NaHCO3	18	0	0	18	2	11

- Tableau n° 12 -

- Décès pendant la transfusion massive -

En_Salle_d'opération_:

- Défaut d'hémostase 15
- Troubles de la coagulation 1

En_réanimation_:

- Acidose métabolique 2
- Infarctus du myocarde 1
- Oedème aigu du poumon 1
- Défaut d'hémostase 4
- Troubles de la coagulation 8

- CHAPITRE IX -

- ANESTHESIE ET TRANSFUSION MASSIVE -

Les problèmes anesthésiologiques posés par les transfusions massives sont nombreux. Nous voudrions nous limiter ici à quelques considérations, liées aux drogues anesthésiques elles-mêmes. Dans les nombreux travaux consacrés aux transfusions massives, il n'a été fait qu'exceptionnellement mention des drogues anesthésiques.

Dans un des premiers travaux de HOWLAND et Coll. (83), les auteurs recouraient au cyclopropane pour effectuer leurs anesthésies. Rapportant leurs arrêts cardiaques, ils tendent à faire porter une responsabilité indiscutable au cyclopropane. C'est ainsi que sur une série de 29 malades anesthésiés avec le cyclopropane, ils déplorent 9 décès, soit 31 %, alors que sur une série de 83 malades recevant de l'éther et transfusés avec des quantités similaires, ils ne déplorent que 13 décès, soit 15,6 %.

Actuellement, l'usage du cyclopropane est très restreint, sinon abandonné. Le fluothane a présenté entre nos mains certains inconvénients chez les malades hypovolémiques, transfusés massivement. Administré à des concentrations même faibles, inférieures à 0,5 %, il entraînait souvent des abaissements tensionnels chez les malades dont la pression artérielle était déjà faible au départ. En cas de survenue de collapsus sous transfusion, il faut arrêter tout apport de drogues anesthésiques et assurer une ventilation par oxygène pur.

Aussi, sommes-nous restés fidèles au penthiobarbital. Il convient cependant de noter qu'en cas d'acidose, la destruction et l'élimination des barbituriques, sont ralenties.

Il en est de même des myorésolutifs. Cet inconvénient peut être efficacement corrigé en maintenant l'intubation à la fin de l'intervention et en assistant la ventilation avec un générateur de pression. La détubation peut être réalisée chez un malade parfaitement réveillé et décurarisé au bout de quelques heures.

Il nous a été donné de réaliser jusqu'à présent 12 hypothermies modérées (abaissement de la température corporelle à 30° C) pour des cures chirurgicales d'anévrysme intracranien. Chez quelques malades, une transfusion supérieure à 2,5 litres a été réalisée. L'injection de sang froid, entraînait régulièrement un abaissement thermique plus ou moins important (2° C), mais toujours inquiétant du fait de sa brutalité et des troubles du rythme cardiaque (extra-systoles réalisant souvent un bigéminisme) qui l'accompagnaient quelquefois. Il ne fait pas de doute que la température cardiaque se situait dans la zone dangereuse. Le réchauffement préalable du sang nous paraît formellement indiqué.

- CHAPITRE X -

- CHOIX DU SANG - PROBLEMES IMMUNOLOGIQUES -

La transfusion est réalisée soit avec du sang frais (selon MOORE, 135, on appelle sang frais, le sang prélevé depuis moins de 2 heures), soit avec du sang conservé depuis plus longtemps. La préférence doit être donnée au sang datant de moins de 10 jours.

En effet, la transfusion massive de sang avoisinant la date de péremption (21 jours), peut entraîner notamment un ictère et une hémoglobinurie dont l'importance dépend en particulier de l'état clinique du malade. En cas d'insuffisance rénale, et il s'agit là d'un fait souvent rencontré chez des malades hypovolémiques, ceci peut comporter des conséquences graves. La transfusion de sang hémolysé peut entraîner un état de collapsus et des lésions rénales rappelant les

conséquences d'une transfusion incompatible. C'est ce qui se passe si l'on utilise du sang trop âgé où aussitôt après leur injection, près de 50 % des globules rouges sont détruits. Il s'en suit une hémoglobinémie, un subictère et une hémoglobinurie. Par ailleurs, ces malades restent anémiques et la compensation est moindre voire nulle (transfusion sans bénéfice).

Le plus souvent l'approvisionnement est suffisant pour que la transfusion sanguine puisse être réalisée d'un bout à l'autre avec du sang isogroupe. En effet, la majorité des malades appartient aux groupes O et A. Si le receveur est du groupe AB, les problèmes sont théoriquement peu préoccupant puisqu'il s'agit là des receveurs universels. Le problème prend toute son acuité lorsqu'il s'agit de malades appartenant au groupe B. Le maximum de difficultés se présente chez une malade du groupe B rhésus négatif. Dans les mêmes conditions, le facteur rhésus peut être négligé chez l'homme en cas d'absolue nécessité de transfuser.

Une solution possible consiste à recourir au sang de donneur universel (groupe O). Encore faut-il éliminer les " donneurs universels dangereux ", dont le sang ne peut être injecté qu'à des malades du même groupe O. Le sang O peut théoriquement être donné à n'importe quel patient. Il contient cependant les agglutinines anti-A et anti-B correspondant aux antigènes globulaires du receveur. Dans les conditions normales, ces anticorps ne présentent pas d'effets néfastes parce qu'il sont vite neutralisés et fixés.

Ce phénomène de neutralisation peut cependant être insuffisant. Lors de transfusion massive de sang O, et plus particulièrement si la masse sanguine du receveur est abaissée, la neutralisation devient

alors insuffisante. Les anticorps peuvent se fixer sur les globules rouges et les détruire. BAUMANN (14) estime qu'une transfusion sanguine de sang O peut avoir " des conséquences fâcheuses pour le receveur à partir du moment où elle dépasse un quart de la masse sanguine du receveur (3 à 4 flacons chez un sujet normal), et moins, chez un hémorragique ". CROSBY et AKEROYD (48) ont certes, au cours de la guerre de Corée, transfusé des quantités considérables de sang O sans signaler d'ennuis. Cependant, les examens sérologiques et les numérations ont montré qu'après une transfusion sanguine, les agglutinines avaient détruit les globules rouges à tel point que dans deux cas, il ne restait plus aucun globule rouge du receveur après 48 heures.

MOORE (135) note que si la transfusion sanguine de sang O (à un malade qui n'est pas du groupe O) atteint la moitié ou les trois-quart de la masse sanguine, les caractères de groupe trouvés chez le receveur tendent à devenir ceux du sang transfusé. A partir de ce moment, le groupage et les tests de compatibilité sont difficiles et une hémolyse peut survenir. MOORE conseille de ne pas revenir au sang isogroupe avant 8 à 14 jours.

Il est admis en général que, même en l'absence d'anticorps immuns dans le sang transfusé, l'injection de plus de 3 flacons de sang O peut être dangereuse. Deux dangers sont à éviter (ANDRE, 7 - REVOL, 155),

- continuer la transfusion avec du sang O, ce qui apportera un excès d'anticorps,
- passer au sang isogroupe (persistance d'anticorps libres du sang injecté).

Pour éviter ces dangers, il faut continuer

- soit avec des globules rouges O,
- soit avec du plasma AB ou un mélange globules rouges O et plasma AB,
- soit avec du sang O neutralisé par les substances de groupe.

La transfusion massive idéale serait celle qui, à la manière de ce qui est réalisé pour les circulations extra-corporelles ou les exsanguino-transfusions, tiendrait compte des trois conditions suivantes :

= l'existence d'une compatibilité sérologique non seulement entre le sang conservé et le malade, mais aussi entre les multiples donneurs eux-mêmes ;

= la richesse de certains anticorps froids spécifiques qui peuvent être dangereux à une température inférieure à 30° C, température atteinte dans une partie au moins du territoire circulatoire du receveur ;

= la recherche d'anticorps à fort pouvoir de stimulation (E, C et Kell), du fait de l'important risque d'isoimmunisation.

Ce sont les anticorps anti-A et anti-B qui sont le plus souvent responsables des incompatibilités dans le système A.B.O. Cependant, les autres anticorps naturels, bien que plus rares et de titre souvent faible, doivent être pris en considération. C'est le cas des anticorps anti-A1 (chez les A2 et les A2B), anti-H, anti-M, anti-P1, anti-Le^a, et anti-Le^b, qui peuvent devenir actifs à 30 ° et en-dessous. En effet, ils réduisent la survie des globules même à la température ordinaire du corps, mais leur action est plus importante en cas d'abaissement thermique.

- CHAPITRE XI -

- TECHNIQUE DE LA TRANSFUSION MASSIVE -

La quantité de sang qui peut être introduite par unité de temps dans l'organisme dépend :

- du lieu d'introduction du sang, et en particulier du nombre de voies veineuses dont on peut disposer (sous-claviculaire, jugulaire, veines du membre supérieur et du membre inférieur),

- de la modalité d'introduction, la taille de chaque voie considérée en particulier, c'est-à-dire le diamètre de l'aiguille, du trocart ou du cathéter. On sait en effet, que le débit est proportionnel à la quatrième puissance du rayon des dispositifs d'injection.

D'une façon générale, le nombre de voies veineuses est limité. Même si en début de transfusion, on dispose de plusieurs voies, au fil du déroulement de cette dernière, certaines voies sont perdues pour des motifs locaux. Aussi, en fin de compte, ne dispose-t-on plus que de une ou deux voies absolument efficaces.

Avec le matériel courant dont nous disposons, l'écoulement spontané ne permet pas de réaliser des vitesses de transfusion suffisantes. Aussi cette transfusion doit-elle être accélérée. Deux modalités peuvent être utilisées :

= le recours à un dispositif de propulsion, c'est-à-dire une pompe dont le modèle de base est représenté par l'appareil de Jouvelet. Ces pompes permettent de réaliser des pointes de vitesse très importantes.

= La réalisation d'une hyperpression dans le flacon de sang par injection d'air ou d'oxygène. Le recours à l'oxygène est préférable. L'oxygène serait plus vite résorbé en cas de passage accidentel dans la circulation du receveur. Cependant il n'est pas d'un usage courant. Aussi est-ce à l'air que l'on fait pratiquement toujours appel. L'air est injecté dans la prise d'air à l'aide d'une grande seringue ou d'une poire en caoutchouc. Il s'agit là d'une technique se prêtant à de nombreuses critiques dont les principales sont la faute de stérilité et le danger d'embolie gazeuse. C'est une méthode à condamner.

D'une façon générale, la transfusion peut être réalisée par voie veineuse ou par voie artérielle à contre courant. Cette dernière a donné des résultats spectaculaires dans la réanimation de certaines hypovolémies aigues avec arrêt cardiaque, du fait du réamorçage rapide du coeur et de la perfusion des coronaires (ADLOFF, 1 et HOLLENDER, 81). Son inconvénient est le temps nécessaire à la dénudation artérielle. Par ailleurs, les volumes qui peuvent être injectés restent limités. Aussi, la voie artérielle ne peut-elle constituer que le premier acte du remplissage vasculaire. Si ce remplissage est démarré à temps, la voie veineuse est largement suffisante, réduisant la voie artérielle à une technique d'exception (CAILLARD, 35).

- CHAPITRE XII -

- LE RECHAUFFEMENT DU SANG CONSERVE -

Le problème du réchauffement du sang avant la transfusion représente un point important qui est actuellement très débattu par les auteurs. L'accord n'est pas encore fait. Certains, comme KERN, GUILMET, PICARD (in KERN, 106) considèrent le réchauffement comme inutile voire dangereux (hémolyse).

1) - Pourquoi réchauffer le sang conservé.?

Au sortir du réfrigérateur, le sang conservé présente une température de 4° C. Nous avons déjà vu que l'introduction dans l'organisme de grandes quantités de sang froid, va entraîner un abaissement de température du receveur, abaissement qui sera fonction du volume transfusé, de la vitesse de transfusion, et de la masse corporelle du receveur. Cette hypothermie devient notable après apport de 3 unités.

D'après BOYAN et HOWLAND (25, 27), la transfusion de sang froid ne permet pas le plus souvent de corriger la vasoconstriction réactionnelle qui fait suite à l'hémorragie massive parce que le froid lui-même entraîne une vasoconstriction. Les auteurs estiment qu'en cas de compensation exacte des pertes par hémorragie avec du sang froid conservé, la symptomatologie d'une hypovolémie est remplacée par une symptomatologie analogue, mais liée cette fois à l'hypothermie et à l'acidose du sang conservé. En effet, même correctement compensés, ces malades restent en état de choc : les extrémités sont froides, il existe une importante vasoconstriction périphérique, le pouls est faible et le coeur est déprimé.

Si par contre, le sang est réchauffé à la température du corps, la circulation tissulaire est améliorée et l'organisme reste capable de métaboliser rapidement l'acide citrique et de réagir à des troubles transitoires de l'équilibre calcique, potassique et acido-basique.

Par ailleurs, les auteurs ont constaté que chez des malades présentant une acidose métabolique liée au choc hémorragique, le seul réchauffement du sang citraté, pourtant acide lui-aussi, était capable de corriger cette acidose.

En 1961, BOYAN (23) constate chez les malades recevant du sang froid, un pourcentage de 58,3 % d'arrêts cardiaques et chez ceux transfusés avec du sang préalablement réchauffé, un pourcentage qui n'atteint pas 6,8 %. Dans un travail ultérieur, en 1963, la même équipe (25,26) a obtenu les résultats suivants en cas de transfusion massive, égale ou supérieure à 3 litres, donnée à la vitesse de 50 à 100 ml / minute : 21 des 36 malades transfusés avec du sang froid (soit 58,3 %) sont morts, alors qu'en utilisant du sang préalablement réchauffé, il n'y eu qu'un seul décès sur 51 cas.

Depuis qu'il utilise la technique de réchauffement du sang, ALDER (4) a constaté une amélioration de l'état général. Il n'a plus observé la réaction des extrémités vis-à-vis du froid, la diminution de la force de contraction du myocarde et l'hypotonie des muscles squelettiques (respiratoires).

D'autres auteurs (DYBKJAER et ELKJAER, 61) ont eux-aussi constaté une diminution de fréquence des arrêts cardiaques depuis l'utilisation de sang réchauffé.

Le réchauffement :

- permet de maintenir la température corporelle à un niveau normal ou subnormal,
- supprime une partie des complications cardiaques,
- supprime la vasoconstriction réactionnelle au froid,
- rétablit une tension artérielle mesurable chez des malades où les pulsations étaient antérieurement imperceptibles,
- supprime les incidences biologiques du froid,
- supprime le frisson au réveil,
- évite les dangers des cryo-agglutinines à basse température (RADIGUET, in KERN, 106).

2) - A partir de quel volume faut-il réchauffer ?

= A partir de 3 unités (HOWLAND et Coll., 96)
= A partir de 2 000 ml en 2 heures (LANGREHR et WASSNER, 113)
= Dès que l'intervention laisse présager une transfusion massive (DYBKJAER et ELKJAER, 61).

3) - Comment réchauffer ?

Différentes méthodes ont été préconisées :

a) - Réchauffement spontané du flacon au contact de la température de l'air ambiant.

Dans ce cas le réchauffement jusqu'à 18 - 20 ° C, ne se réalise que lentement, en 3 heures environ. Cette température est insuffisante. De plus, cette technique est sujette à trop de critiques pour trouver sa place lors des transfusions massives.

b) - Réchauffement du flacon par immersion préalable dans un bain chaud.

Ici, le réchauffement est certes plus rapide, mais le plus souvent, encore trop lent lors de grandes vitesses de perfusion. Un des motifs est la nécessité de limiter la température du bain à 37 - 40° C pour éviter le risque d'hémolyse lié au réchauffement. Ce procédé, comme le précédent, donne souvent lieu à du gaspillage dans la mesure où les flacons réchauffés ne sont plus utilisés et ne peuvent plus être remis dans le réfrigérateur.

c) - Réchauffement du sang lors de son passage dans la tubulure de transfusion.

Le sang est réchauffé à la sortie du flacon en passant dans une tubulure longue, enroulée en spirale, plongée dans un bain chaud. Il existe de nombreuses variantes à ce principe de base.

BOYAN et HOWLAND (23, 25) utilisent un bain constitué par 20 litres d'eau, maintenu à 37° C. Dans les cas rapportés, la température du sang sortant de la tubulure, était de 30 à 37° C pour des vitesses de perfusion variant entre 50 et 150 ml / minute. La température oesophagienne variait entre 36 et 37° pour des débits de 60 ml / minute.

KNIGHT (107) utilise un bain de 1,5 litre seulement, maintenu entre 40° et 41° 5 C.

DYBKJAER et ELKJAER (61) ont recours à un bain de 2 litres maintenu entre 38 et 39° C (ils estiment qu'à des températures de 40° et plus, le risque d'hémolyse est indiscutable). Dans ce bain, plonge une tubulure de 8 mètres de longueur, enroulée en spirale. Une résistance chauffante asservie par une thermostat et un agitateur électrique assurent une grande constance de température. Avec cet appareil, le réchauffement atteint :

- 37° 5 C pour un débit de 50 ml / minute,
- 32° 5 C pour un débit de 100 ml / minute,
- 23° pour un débit de 200 ml / minute.

C'est l'appareil dont nous disposons pour pratiquer le réchauffement.

PHILCOTT et SLEE (149) utilisent un appareil similaire constitué par un bain de 3 litres à 38° 6C et une tubulure dont l'espace mort est de 50 ml.

C'est aussi la technique utilisée par LASSNER (in KERN, 107). La température du sang à la sortie est de l'ordre de 37° C lorsque la tubulure mesure au moins 3 mètres et que la température du bain est à environ 40° C.

Ce type de procédé permet un réchauffement immédiat du sang et évite tout gaspillage.

d) - Réchauffement par les courants de haute fréquence.

Récemment, un nouveau procédé à vu le jour qui fait appel aux propriétés des courants de haute fréquence. Le réchauffement de 5° à 35° C, réalisé de façon uniforme, est effectué en 5 minutes.

Cette technique est préconisée par DU PLESSIS et Coll. (60). Les auteurs reprochent à la méthode précédente, c'est-à-dire celle qui fait appel à une spirale plongée dans un bain-marie, le fait qu'elle nécessite une transfusion sous pression notable, car il se développe des résistances importantes en fonction de la tubulure utilisée. Cette pression, très importante en cas de transfusion rapide, pourrait créer une hémolyse. Par ailleurs, elle demande des tubulures spéciales.

On a cependant reproché à la méthode du réchauffement par courant de radio-fréquence, le coût élevé de l'appareil et le bruit gênant développé par l'appareil en fonctionnement (VOURC'H, 197).

- CONCLUSION -

Les malades transfusés avec du sang réchauffé restent " roses, secs et chauds ". Ils maintiennent bien leur tension artérielle. Leur aspect contraste fortement avec celui des malades recevant du sang froid (BOYAN et HOWLAND, 24).

Notre expérience en matière de réchauffement est encore réduite. Dans les quelques cas où nous l'avons utilisé, nous avons été amenés à faire des constatations identiques.

Un certain refroidissement est inévitable. C'est celui dû à l'exposition du malade et de la région opératoire en particulier, à la température de la salle d'opération. Il est ici cependant beaucoup moins accusé, puisque le refroidissement lié au sang conservé n'existe pratiquement plus.

- CHAPITRE XIII -

- THERAPEUTIQUE COMPLEMENTAIRE A L'ADMINISTRATION DE SANG CONSERVE -

La transfusion de sang conservé rend indispensable l'apport parallèle de solutés et de drogues dans le but de corriger certains déficits, de prévenir certaines complications, voire de les traiter.

I) - LES SOLUTES TAMPON.

Leur emploi vise la correction de l'acidose transfusionnelle. Trois solutés doivent être considérés :

a) - Le sérum bicarbonaté :

LANGREHR et WASSNER (113) utilisent 100 ml de bicarbonate de soude à 40 °/°°, soit 40 meq. (250 ml de bicarbonate à 14 %)pour chaque volume de 2 500 ml de sang A.C.D.

ORKIN (144) conseille 44 meq. de bicarbonate de sodium après 3 - 4 unités de sang et une dose supplémentaire si le malade est déjà en acidose (44 meq. de bicarbonate représentent 3,69 g de bicarbonate, soit 264 ml de solution de bicarbonate à 14 °/°°).

HOWLAND et SCHWEIZER (96) administrent 44,6 meq. de bicarbonate pour 5 unités de sang. Ces mêmes auteurs ont comparé (95) chez 2 séries de malades transfusés massivement avec du sang réchauffé, les effets des substances tampon (44 meq. de bicarbonate de sodium pour 5 unités de sang). L'effet est bénéfique, puisque la mortalité a été abaissée de 3 % à 2,5 % chez les malades ayant reçu jusqu'à 19 unités de sang et de 40 % à 8 % chez ceux qui avaient eu une transfusion massive égale ou supérieure à 20 unités de sang.

A noter qu'une source de substance tampon est constituée par le sang citraté lui-même puisque le métabolisme de ce citrate aboutit à la formation de bicarbonate. Ceci explique que dans les jours qui suivent une transfusion massive, les malades puissent développer une alcalose métabolique comme l'a montré LITWIN (125). D'après HOWLAND et SCHWEIZER (89), cette alcalose peut se développer dans les 4 à 6 heures déjà qui suivent la transfusion.

b) - Le T H A M :

NAHAS et Coll. (138 - 139) donnent la préférence au THAM.

Dans un travail expérimental, ces auteurs ont constaté qu'une saignée massive et rapide chez les chiens suivie d'une retransfusion du même sang prélevé sur A.C.D. ou prélevé sur Héparine, mais acidifié à un pH identique (à un débit de 3 - 4 ml / kg / mn) s'accompagnait

d'un arrêt cardiaque dans 80 % des cas. La survie des animaux pouvait être obtenue lorsque le sang était transfusé avec du THAM ou du bicarbonate de sodium (le THAM est mieux toléré que des quantités équivalentes de bicarbonate, d'après les auteurs).

Une correction précise de l'acidose peut être obtenue en ajoutant par flacon de sang 35 ml de la solution 0,3 M de THAM, soit 1,2 g (KRESS, 110), soit 10 mM de THAM 0,3 M (NAHAS, 139).

L'adjonction de THAM au flacon favorise la libération du potassium globulaire. Nous préférons réaliser une injection directe au malade au cas où son apport nous paraît indiqué.

Rappelons que d'une façon générale, la posologie du THAM en cas d'acidose a lieu sur la formule suivante :

ml de 0,3 M Tham = excès de base (meq. / l.) x P corps / k

c) - Le lactate de soude :

Il n'a pas sa place dans la correction de l'acidose transfusionnelle. En effet, le lactate doit être métabolisé préalablement en passant par le cycle de Krebs pour être transformé en bicarbonate. Or, ce cycle de Krebs est défaillant en cas d'anaérobie, condition souvent réalisée chez les malades qui nous concernent.

C'est au bicarbonate que va notre préférence. Nous administrons habituellement de façon discontinue pour une dose totale de 250 à 750 ml d'une solution à 14 °/°° selon l'importance de la transfusion.

II) - LE MANNITOL.

Ce diurétique osmotique est indiqué à l'occasion des transfusions massives.

Il stimule la diurèse et facilite l'élimination de l'hémoglobine libre qui s'accumule dans le plasma. Par ailleurs, l'unanimité se fait pour lui accorder un effet protecteur vis-à-vis du rein chez les malades en détresse circulatoire.

La posologie moyenne ne dépasse pas 500 ml d'une solution à 10 %.

III) - LE DEXTRAN DE FAIBLE POIDS MOLECULAIRE (Rhéomacrodex *)

Le Rhéomacrodex* améliore la microcirculation et s'oppose à l'agrégation des érythrocytes. Par ailleurs, BLÜMEL (18) le recommande pour diminuer le sludge plaquettaire qui se produit dans le flacon pendant la conservation.

Son effet nous a paru toujours bénéfique chez les malades dont les extrémités étaient froides et cyanosées et qui présentaient un mauvais remplissage capillaire.

De fortes doses peuvent cependant agir dans le sens d'une facilitation du saignement. Aussi ne dépassons-nous jamais 500 ml au cours de transfusion massive elle-même.

LANGREHR et WASSNER (113) administrent 250 ml après chaque séquence de 2 500 ml de sang conservé. Certains travaux récents tendent à attribuer au Rhéomacrodex*, une action néfaste sur les fonctions rénales.

IV) - SERUM GLUCOSE HYPERTONIQUE à 30 %.

Son apport nous paraît intéressant à plusieurs titres.

D'une façon générale, il assure une recharge énergétique cellulaire dont l'utilité est indiscutable.

Il exerce un effet tonicardiaque et surtout analytique vasculaire, modéré certes d'après le bénéfice tensionnel obtenu, mais indiscutable et à faible prix.

Ses effets hypokaliémants sont indiscutables et son apport paraît justifié du fait de l'apport potassique réalisé par le sang conservé.

Enfin, il contribue à renforcer la diurèse.

Nous l'administrons de façon discontinue par séquences de 100 ml, sans dépasser 300 à 500 ml.

V) - SANG FRAIS ET DERIVES.

A) - Sang frais :

Il représente un des moyens, sinon le moyen le plus efficace pour prévenir ou corriger un trouble de la crase sanguine entraînant un syndrome hémorragique.

Il renferme tous les facteurs de coagulation et renforce la résistance capillaire. La concentration des facteurs de coagulation est normalement inférieure à celle existant dans le sang normal en raison de la dilution. Pour garder tout le bénéfice, il doit être prélevé sur matériel hydrofugé (silicone) et transfusé dans les 4 heures qui suivent son prélèvement.

D'une façon générale, la transfusion massive s'étale sur une durée suffisamment longue pour que le Centre de Transfusion soit en mesure de fournir quelques unités de sang frais, c'est-à-dire, prélevé depuis moins de 24 heures ou dans les cas idéals, juste avant la transfusion elle-même et ce, en utilisant du matériel siliconé.

SUNADA et Coll. (186) ont obtenu les meilleurs effets en donnant alternativement une partie de sang frais pour 3 parties de sang conservé, plutôt qu'en apportant le sang frais en une fois au cours de transfusion massive.

B) - Plasma lyophilisé :

Il renferme fibrinogène, prothrombine, proconvertine et facteurs antihémophiliques. Par contre, il est dépourvu de pro-accélérine et de facteurs antihémophiliques A. Une unité de plasma desséchée apporte en facteurs plasmatiques stables, l'équivalent contenu dans 750 ml de sang conservé.

L'inconvénient du plasma tient au risque d'hépatite (virus B). En cas de fibrinolyse et en l'absence de fibrinogène disponible, le plasma peut être utilisé sous forme concentrée en n'ajoutant qu'une partie de solvant qui l'accompagne. Il présente l'avantage d'apporter outre le fibrinogène, le facteur antiplasmine absent dans les préparations de fibrinogène pur.

C) - Plasma dit antihémophilique :

Il s'agit de plasma lyophilisé concentré apportant l'accélérine et le facteur antihémophilique A.

Un apport de 250 à 300 ml de ce plasma équivaut, sous l'angle de ces facteurs, à la transfusion d'un litre de sang frais.

D) - Fraction coagulante P. P. S. B.:

Cette solution renferme sous forme concentrée, la prothrombine, la proconvertine, le facteur Stuart et le facteur antihémophilique B.

L'injection de 1 ml de P.P.S.B. par kg de poids ramène immédiatement au-dessus de 50 % le taux des facteurs II, VII, IX, X.

Son indication principale est l'effondrement du complexe prothrombique s'accompagnant d'une hypocoagulabilité globale importante.

Son utilisation est particulièrement indiquée en cas de transfusion massive chez un receveur présentant une insuffisance hépatique majeure. Sa durée d'action est de l'ordre de 12 à 24 heures.

E) - Fibrinogène :

Préparé en unités apportant environ 2 g. par flacon, son indication majeure est constituée par les fibrinolyses. A noter que cette fraction apporte aussi du plasminogène à une forte concentration, mais pas d'inhibiteur de la lyse, ce qui rend indispensable un apport conjoint d'anti-enzymes en cas de fibrinolyse (RABY, 153

F) - Transfusion de plaquettes :

Pour SHIBUSAWA et Coll. (174), elle est indiquée quand le taux de plaquettes est inférieur à 10 000 / mm3. D'une façon générale, le recours au sang total frais ou au plasma enrichi en plaquettes est efficace et suffisant.

Il s'agit là d'un geste séduisant qui se heurte cependant en pratique à la difficulté de l'approvisionnement.

VI) - DROGUES A VISEE HEMOSTATIQUE ET ANTIHEMORRAGIQUE.

La pharmacopée dispose de toute une série de drogues visant à la réduction, voire à l'arrêt des manifestations hémorragiques. Leur utilisation est devenue un geste de routine. Leur action est indiscutable dans certains types d'hémorragies. L'appréciation de leur valeur en matière de prévention ou de correction du saignement, est difficile à établir. Nous les administrons en association. Elles renforcent la résistance vasculaire et augmentent l'acitivé de certains facteurs de coagulation.

a) - Hémocoagulase de Klobusitzky (Reptilase *).

L'hémocoagulase élaborée à partir du venin de serpent, possède un effet antihéparinique et une action thrombique comparable à celle de la thrombine, mais indifférente à l'effet inhibiteur de l'antithrombine. Elle augmente le potentiel de coagulation et joue le rôle autocathalytique de la thrombine. Par ailleurs, elle potentialise l'activité plaquettaire en accélérant la métamorphose visqueuse.

b) - Adrenochrome (Adrenoxyl *).

Dérivé de l'Adrénaline, cet hémostatique augmente la résistance capillaire et diminue le temps de saignement.

Nous avons l'habitude de l'administrer en perfusion à la dose de 50 mg dans 250 ml de sérum glucosé.

c) - Association glutaminique C.P.K. (Cepevit K *).

Cette association vise à corriger les troubles de la perméabilité capillaire. La vitamine K est un facteur essentiel

de la synthèse de la prothrombine et des facteurs VII, IX et X. Elle est indiquée en cas d'insuffisance hépatique. Après injection intra-veineuse, son action débute après 3 à 4 heures et l'hémorragie, dans la mesure où elle est liée à un déficit en vitamine K1, s'arrête vers la 6e,- 8e heure après des doses de 25 à 50 mg.

d) - Dicynone *.

Produit de synthèse, dérivé du rouge Congo, la Dicynone active les processus normaux de l'hémostase en agissant principalement sur le temps vasculaire. Du fait de l'absence de toxicité, nous administrons ce produit à la dose de 1 ampoule toutes les 4 heures (ampoule de 250 mg).

VII) - HORMONES CORTICO-SURRENALIENNE.

Médication majeure des détresses micro-circulatoires, les corticoïdes exercent aussi un effet important dans les syndromes hémorragiques.

L'Hydrocortisone joue un rôle hémostatique en accélérant la production de plaquettes à partir de la moelle osseuse, en diminuant la perméabilité capillaire, en augmentant la tendance à la coagulation, et en inhibant l'activité fibrinolytique.

Habituellement, l'Hydrocortisone est administrée par fraction de 100 mg en injection intra-veineuse directe, soit à l'occasion d'une chute tensionnelle, soit lors de la survenue d'un saignement anormal.

D'après SUNADA et Coll. (186) l'Hydrocortisone est plus efficace si elle est donnée sous forme de perfusion couvrant toute la durée de la transfusion massive. D'après leur expérience, les auteurs

préconisent une dose de 10 mg / kg de poids. A ce taux, l'hormone réduirait de façon significative les troubles plaquettaires, vasculaires, et ceux des facteurs de coagulation.

VIII) - INHIBITEURS DE LA FIBRINOLYSE.

Nous avons déjà vu la nature et la posologie de ces inhibiteurs. En matière de prévention des syndromes hémorragiques, la préférence est donnée à l'acide épsilon-amino-caproïque.

Dès le début d'une transfusion qui s'avère devenir massive, nous administrons systématiquement 5 g. d'E.A.C.A en injection intraveineuse directe et nous couvrons toute la période de transfusion par les injections répétées au rythme de 2,5 g. après 1,5 à 2 litres de sang. L'administration est poursuivie dans les suites de la transfusion massive au rythme d'une injection toutes les 6 heures et cela pendant 48 heures.

L'apport d'antifibrinolytiques est considéré actuellement comme indispensable dans certaines chirurgies particulières : celles des anastomoses porto-caves chez les cirrhotiques par exemple. C'est ainsi que LEGER et Coll. (118) perfusent 16 g. / jour pendant les 48 heures pré-opératoires et poursuivent par un apport de 8 g. en phase per-opératoire.

- CHAPITRE XIV -

- PRESENTATION DE NOS OBSERVATIONS -

1) - Nombre de cas.

En l'espace de deux ans, (1966 - 1967) nous avons réuni sur l'ensemble des malades hospitalisés à la Clinique Chirurgicale B, 40 observations de malades ayant subi au moins une transfusion massive en cours d'hospitalisation.

Ce nombre nous a paru suffisant pour effectuer ce travail, et ce d'autant plus, que nous avons pu réunir les cas présentant un intérêt particulier, ceux ayant reçu les transfusions les plus importantes en volume, et en fin de compte les cas traités par la même équipe.

Chez ces 40 malades, ont été effectuées 56 transfusions massives, c'est-à-dire dans près de la moitié des cas, un malade a été transfusé massivement au moins 2 fois avec un intervalle plus ou moins rapproché (Tableau n° 13).

Dans une observation, nous avons relevé 4 transfusions massives supérieures à 2,5 litres / 24 heures. Ces données mettent une fois de plus en évidence la fragilité des critères actuels de la transfusion massive. Il est évident que des transfusions massives successives chez un même malade peuvent comporter des conséquences différentes de celles découlant de transfusions identiques effectuées chez plusieurs malades. Comme nous le verrons, la première transfusion massive a été réalisée à la suite de l'hémorragie ayant motivé l'admission. La deuxième a eu lieu au moment même de l'intervention pratiquée chez le malade à distance de la période hémorragique.

Dans 48 cas sur 56, la transfusion massive n'a pas dépassé 6 litres. Or, il ne fait pas de doute que ce n'est qu'après 5 et surtout 10 litres de sang conservé (équivalents à une ou deux masses sanguines) que vont apparaître les complications.

2) - Etiologie.

Dans 40 % des cas, il s'agissait d'hémorragies digestives en rapport avec une hypertension portale, en l'occurence la manifestation ou la correction chirurgicale de cette hypertension. Toujours il était question de cirrhoses évoluées. Un bon nombre d'entre elles, comportait une ascite et presque toutes avaient entraîné des troubles plus ou moins importants de la crase sanguine déjà avant la transfusion massive.

Répartition de nos cas de transfusion massive

Volume transfusé Litres/24 h.	nombre de cas	décès	complications cardio-vasculaires	complications hémorragiques	ictères
2,5 - 3	8	1			1
3 - 4	20	0	1 (surcharge)		
4 - 5	10	0			1
5 - 6	10	0	1 (tr.rythme)		1
6 - 7	4	0			
7 - 8					
8 - 9	1	0		1 (hem.nasale)	
9 - 10	1	0	1 (tr.rythme)		
10 - 11	1	0			
....					
15 - 16	1	0			
Total	56	1	3	1	3

Tableau n° 13

Dans 30 % des cas, il s'agissait d'hémorragies digestives en rapport avec une maladie ulcéreuse. Dans ces cas aussi, la transfusion massive se situait après une période d'hémorragie et de transfusions répétées.

En conséquence, dans 70 % des cas, correspondant à ces deux groupes de malades, la transfusion massive était réalisée chez des malades à crase sanguine déjà modifiée, soit du fait d'une affection hépatique déjà préexistante, soit du fait des transfusions antérieures multiples et récentes, soit par association des deux. On peut supposer a priori que ces malades soient plus enclins à présenter des complications que ceux, transfusés massivement à"froid", en traumatologie par exemple.

Les 30 % restants concernent les étiologies suivantes : Deux néphrectomies difficiles, deux cures de méningiome, chirurgie du pancréas, colectomie pour rectocolite, rupture de rate, kyste hydatique du foie, carrefour aortique, anévrysme de l'artère iliaque, néoplasme du grêle, néoplasme de l'oesophage, polytraumatisme et accident hémorragique des splénoportographies.

3) - Mortalité.

En limitant cette mortalité aux décès survenus en cours de transfusion massive ou dans les suites de cette transfusion mais en relation indiscutable avec elle, nous avons eu à déplorer un cas mortel à l'occasion d'une transfusion massive. Il s'agissait d'une hémorragie ulcéreuse ayant présenté une issue fatale en fin d'induction anesthésique. Et, après analyse, nous nous croyons autorisés de dire, en recherchant le paradoxe, que le malade est décédé parce que sa transfusion n'a pas été assez massive.

4) - Effets biologiques et thermiques.

Nous avons exposé sur une série de tableaux, le devenir de certains éléments à la suite de la transfusion massive. D'une façon générale, nous avons rapporté leurs taux en fonction du volume transfusé. Des valeurs reliées par un trait concernent un même malade.

a) - Kaliémie - (Tableau n° 14).

Les kaliémies que nous avons relevées, oscillent entre 2,5 et 5,5 meq. / litre avec une moyenne à 4 meq. / litre. Elles confirment les résultats d'autres travaux. Nous n'avons jamais observé d'hyperkaliémies préoccupantes.

b) - Temps de saignement, temps de coagulation - (Tableau n° 15)

Une fois, le temps de saignement a atteint 10 minutes. C'était au 3e jour après la transfusion massive.

c) - Fibrinogène - (Tableau n° 16).

Dans aucun de nos cas, ce taux n'est tombé en-dessous du seuil dangereux de 1 g. / litre. On peut constater par ailleurs, un accroissement paradoxal du taux de fibrinogène en fonction de l'augmentation des volumes transfusés ; dans 3 cas, le taux post-transfusionnel était supérieur au taux pré-transfusionnel. Ceci est la conséquence d'un apport substitutif systématique que nous réalisons en cours de transfusion. Dans les quelques cas où nous avons fait

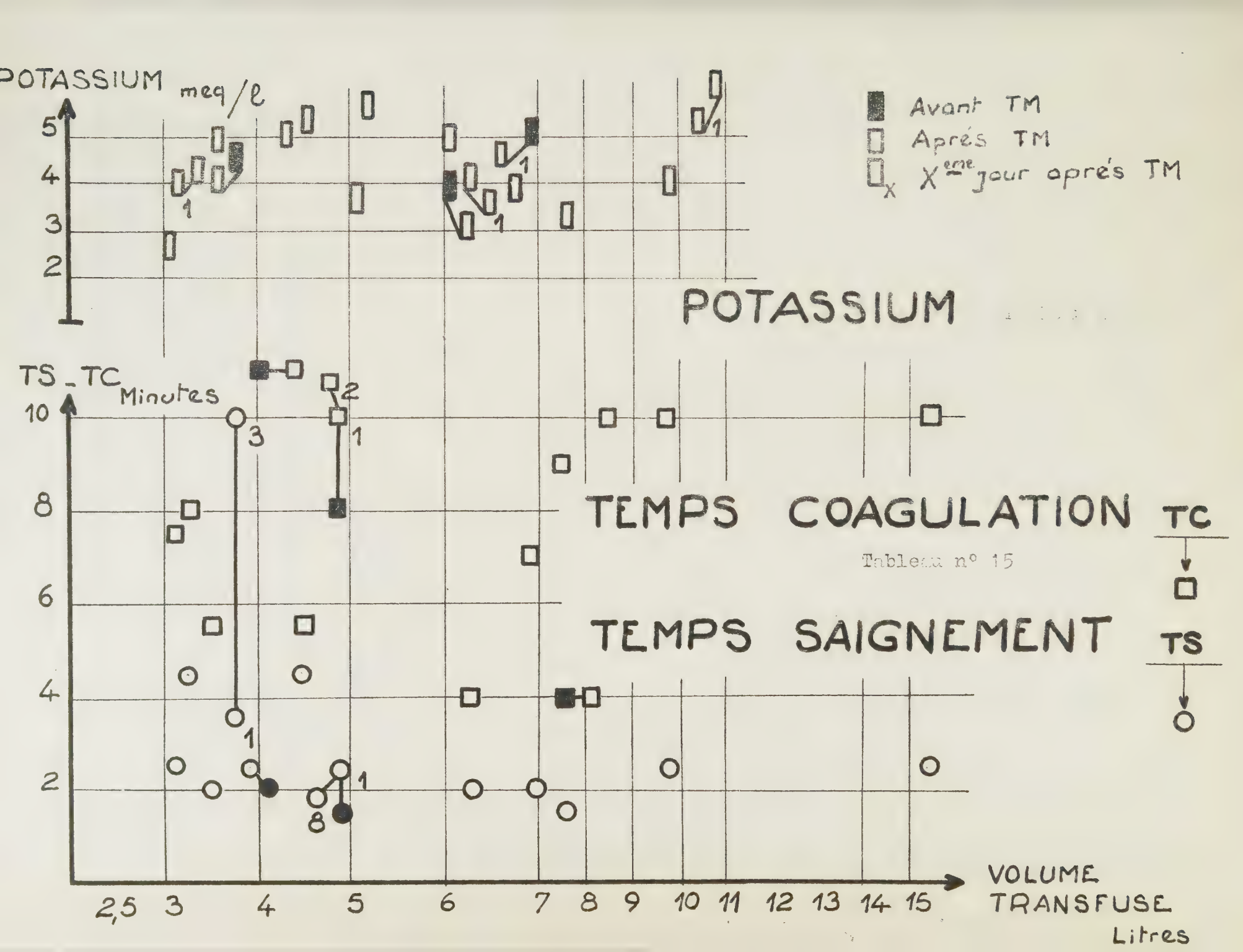
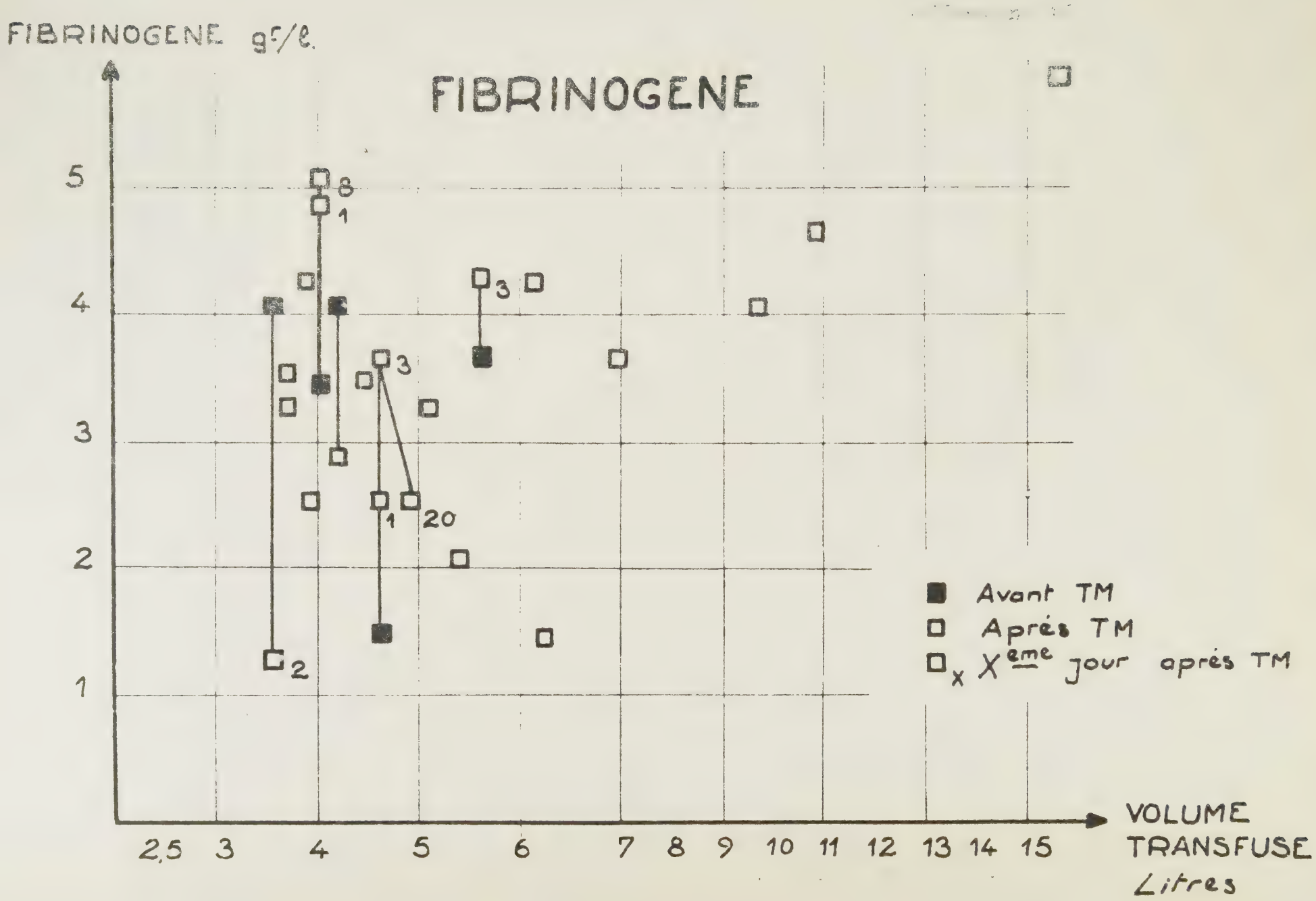

POTASSIUM meq/l
5
4
3
2
Avant TM
Aprés TM
X ème jour aprés TM
POTASSIUM
TS - TC Minutes
10
8
6
4
2
TEMPS COAGULATION
TC
TEMPS SAIGNEMENT
TS
2,5 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
VOLUME TRANSFUSE
Litres

Tableau n° 15


FIBRINOGENE gr/l.
FIBRINOGENE
5
4
3
2
1
8
1
3
3
1
20
2
Avant TM
Après TM
X Xème jour après TM
2,5
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
VOLUME TRANSFUSE Litres

déterminer le temps de lyse des euglobulines, nous n'avons jamais pu constater un processus lytique ni aigu,ni latent.

d) - Plaquettes, (Tableau n° 17).

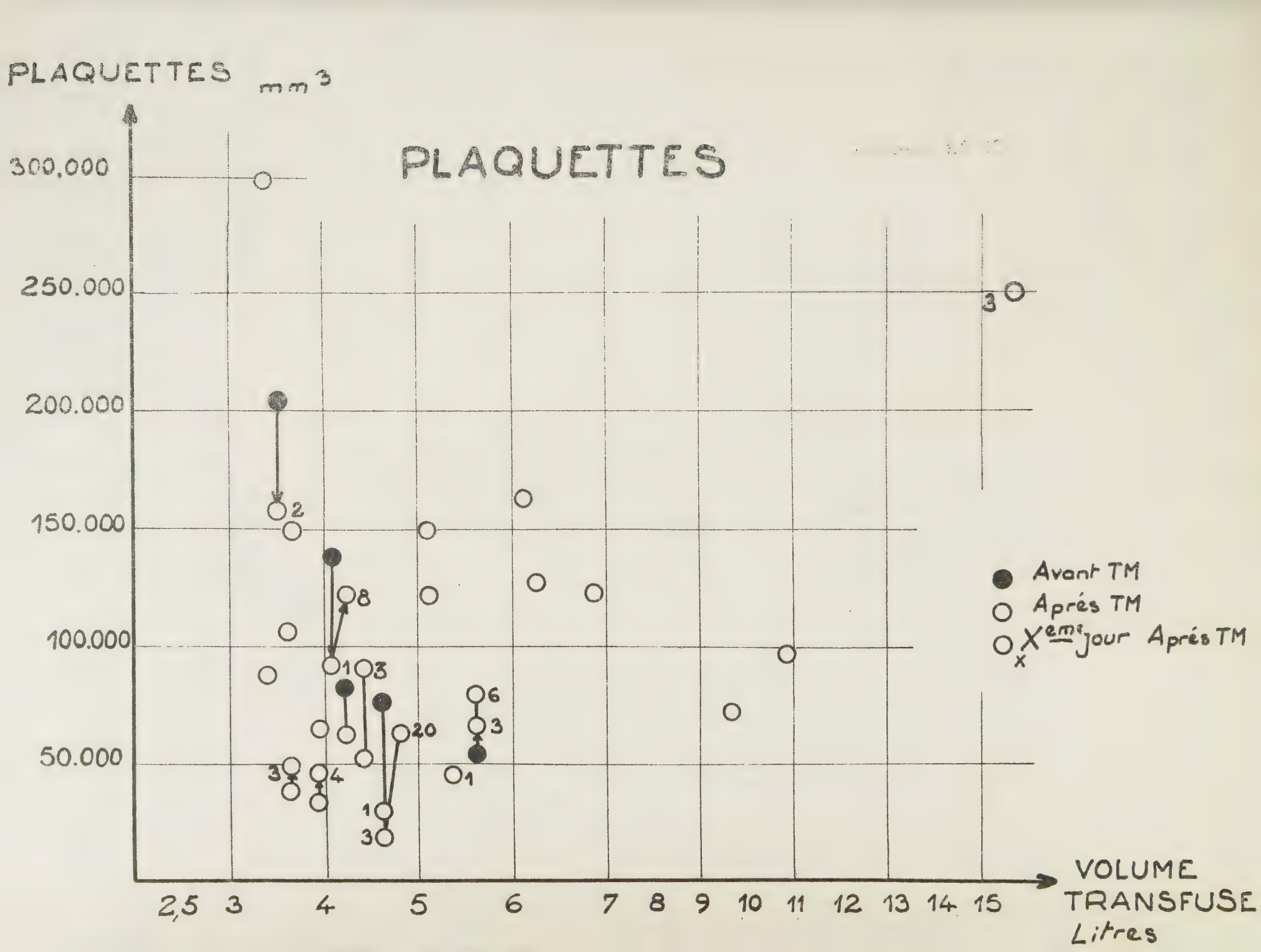
Leur taux a pratiquement toujours été trouvé abaissé après transfusion massive avec un chiffre post-transfusionnel oscillant entre 40 000 et 150 000 / mm3. Une fois, ce taux est tombé en-dessous de 25 000 / mm3, mais, au 3e jour après la transfusion massive et en dehors de toute manifestation hémorragique. Nous n'avons pas constaté de relation entre le taux des plaquettes et le volume transfusé.

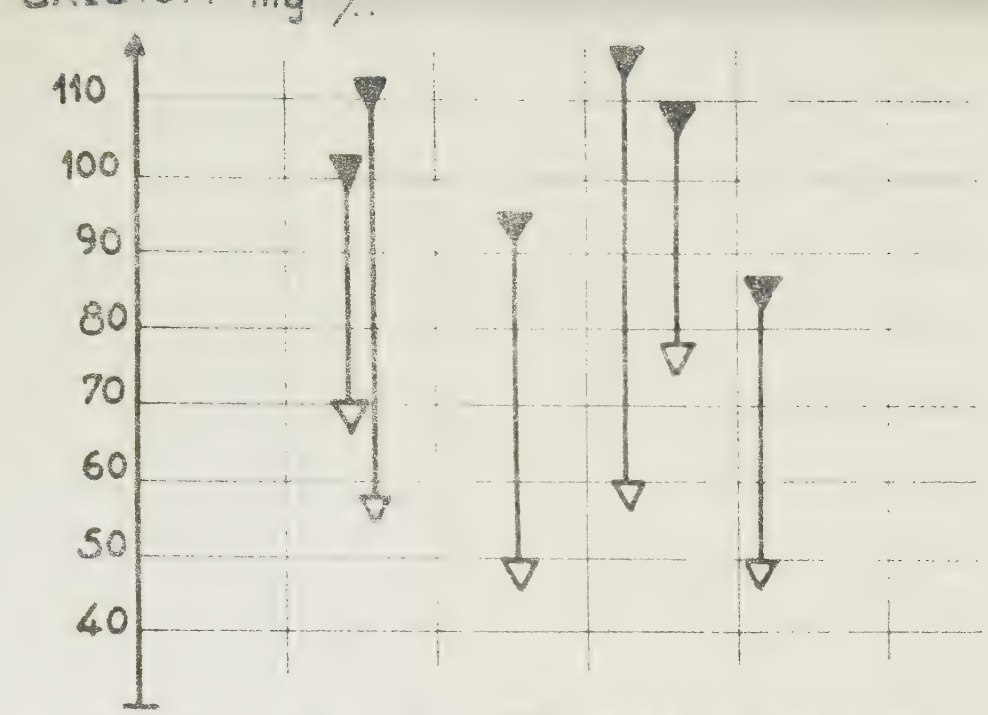
e) - Calcium - (Tableau n° 18).

Chez les 6 malades où nous avons pu obtenir un dosage du calcium total et du calcium ionisé après la transfusion, nous n'avons pas noté d'abaissement de la fraction ionisée, dont le taux normal varie de 46 à 57 mg / litre selon les méthodes de dosage.

f) - Température oesophagienne - (Tableau n° 19).

Nos mesures de température oesophagienne ne sont pas nombreuses. Nous ne disposons que depuis peu de temps de l'appareillage nécessaire. Chez le malade transfusé avec un peu plus de 3 litres, l'abaissement thermique est peu prononcé (2 ° C), mais est suivi d'un frisson aboutissant au développement d'une température à près de 39° C. Il s'agit là de l'évolution typique d'une transfusion effectuée avec du sang froid. Les deux cas suivants ont été transfusés avec du sang réchauffé. On voit que l'abaissement thermique a été insignifiant et n'a pas abouti au développement d'une hyperthermie post-transfusionnelle. Celle-ci nous paraît être le plus souvent la conséquence d'une réaction au froid.


PLAQUETTES mm3
PLAQUETTES
300.000
250.000
200.000
150.000
100.000
50.000
2,5 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
VOLUME TRANSFUSE Litres
Avant TM
Aprés TM
X ème jour Aprés TM

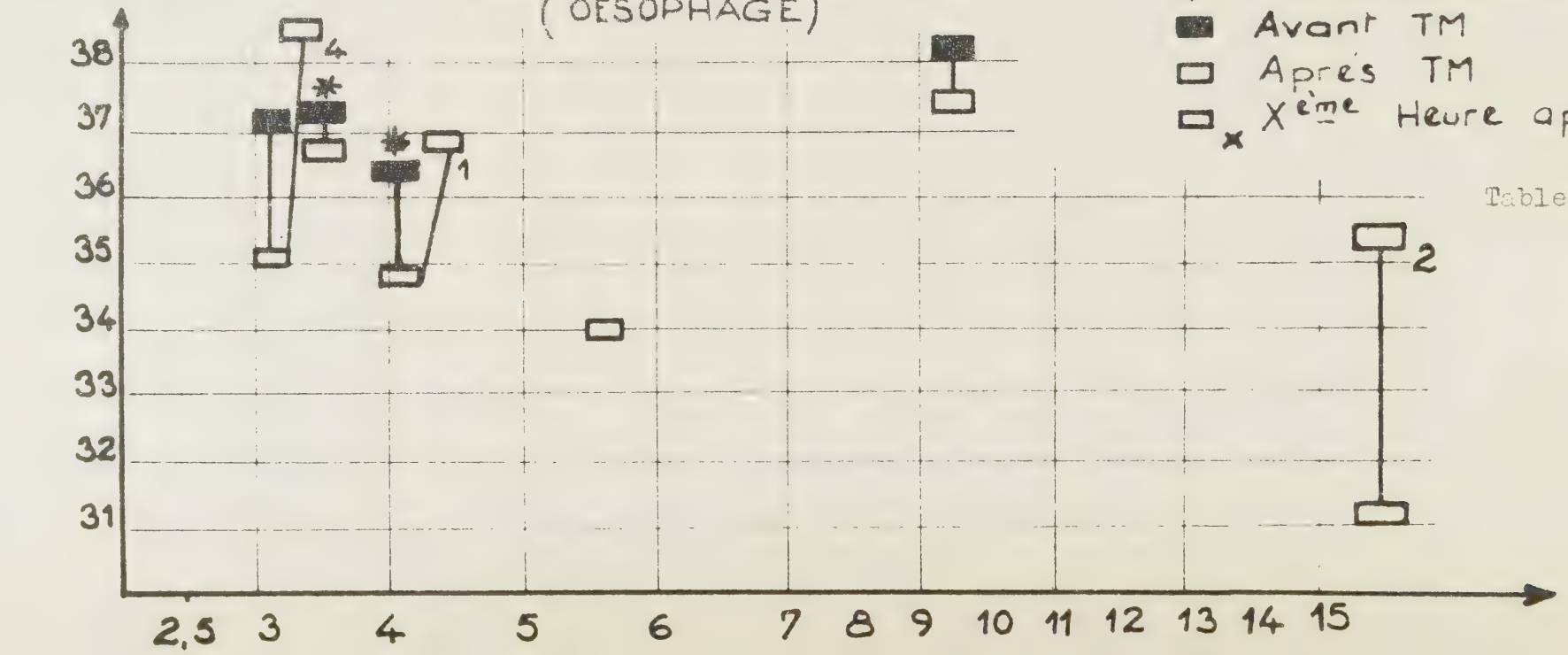


▼ Calcium total
▽ Calcium ionisé

CALCIUM

TEMPERATURE

TEMPERATURE
(OESOPHAGE)



✱ Rechauffement du sang
▬ Avant TM
▭ Après TM
▭ x X ème Heure apres TM

Tableau nº 19

5) - Complications observées chez nos malades.

a) - Complications cardio-vasculaires.

En excluant le cas mortel survenu à l'induction, nous avons relevé dans deux cas, des troubles du rythme : une fois, sous forme de bigéminisme, une fois, sous forme de trigéminisme avec extra-systoles ventriculaires et complexes de fusion. Ils ne peuvent cependant être mis avec certitude sur le compte de la transfusion massive. De tels troubles sont d'observation courante en dehors de toute transfuion massive, à l'occasion de la manipulation d'anses intestinales.

A côté des troubles du rythme, nous avons observé plus souvent des modifications circulatoires et spécialement tensionnelles, mais chez ces malades, rien n'autorise à les mettre sur le compte de la transfusion elle-même. Chez tous les malades, l'analyse retrouve suffisamment de motifs de modification tensionnelle (hypovolémie non compensée, surdosage anesthésique).

Chez une jeune fille, en cours de colectomie pour rectocolite ulcéro-hémorragique, nous avons vu se développer à plusieurs reprises sur le cardioscope, une image S1 Q3 de coeur pulmonaire aigu, parallèlement à une forte montée de la pression veineuse centrale et à un effondrement tensionnel, le tout, lors de l'accélération de la vitesse de transfusion.

b) - Complications hémorragiques.

Nous n'avons jamais observé de drames hémorragiques non liés à une cause chirurgicale. Dans une observation (groupe 8 - 9 litres), s'est développé un syndrome hémorragique

diffus au niveau du champ opératoire que nous n'avons pas pu explorer correctement du fait de ce moment de survenue, qui d'ailleurs n'a jamais été vraiment menaçant et qui a bien réagi au traitement hémostatique et anti-hémorragique.

c) - Ictère post-transfusionnel.

Sur l'ensemble des 40 malades ayant bénéficié de 56 transfusions massives, nous avons relevé 3 ictères. Le premier cas concerne un malade ayant reçu moins de 3 litres de sang. Il a présenté 2 mois et demi après la transfusion massive, un ictère typique par hépatite.

Le deuxième malade a reçu 4 transfusions massives successives et a présenté une hémolyse importante avec ictère dans les jours qui ont suivi ces transfusions.

Enfin, le troisième cas, concerne une malade du groupe B + chez laquelle les difficultés d'approvisionnement en sang ont obligé de réaliser la séquence B + - O +.

6) - Présentation de quelques observations intéressantes.

Pour illustrer les constatations que nous venons de signaler et les autres problèmes qui se sont posés à l'occasion de nos transfusions massives, nous nous proposons de rapporter maintenant quelques unes des observations qui nous paraissent présenter un intérêt particulier.

- OBSERVATION N° 1 - (Schéma n° 5)

Il s'agit du malade ayant bénéficié de la transfusion massive la plus importante, soit 15 600 ml en 24 heures. C'est un homme de 47 ans, admis pour hémorragies digestives gravissimes.

Malgré les transfusions massives, la tension artérielle ne peut être remontée et l'induction anesthésique est pratiquée avec une maxima de 45 mm Hg. Cette anesthésie qui durera en fin de compte 7 heures sera menée avec 250 mg de penthotal, 40 mg de celocurine, 33 mg de d-tubocurarine et d'un Diparcol-Dolosal entier. L'induction anesthésique entraîne un effondrement tensionnel complet. La tension artérielle sera pratiquement imprenable pendant 1 h 40. A ce moment, la pression veineuse est revenue dans le domaine de la normale et on met en route une réanimation par Isuprel-Hydrocortisone. Aussitôt, la tension remonte à 80 de maxima. Après un nouvel effondrement transitoire, la tension artérielle va progressivement remonter pour atteindre 95 mm Hg vers la fin de l'intervention elle-même qui aura duré 5 heures.

La durée de l'intervention s'explique par l'origine particulière de l'hémorragie chez ce malade ayant subi antérieurement une gastrectomie des 2/3 et une vagotomie pour ulcère duodénal. L'origine était en effet double : ulcération aigue au niveau de la grande courbure gastrique et reprise hémorragique au niveau de l'ancien ulcère duodénal. L'intervention a consisté en fin de compte après une phase d'exploration relativement longue, en une gastrectomie totale.

L'état de collapsus observé pendant l'intervention n'est pas une complication de la transfusion massive, mais est à mettre

sur le compte de l'hypovolémie et de la manipulation des anses. A aucun moment, le malade n'a montré de tendance hémorragique anormale. Le temps de coagulation en fin d'intervention était à 5 mn 30. Par contre, la température oesophagienne est descendue jusqu'à 31 ° C. Aussi dès l'intervention terminée, nous avons réalisé le réchauffement par l'appareil Temtrol qui a ramené en l'espace de 2 heures la température à 35°5 C. Pendant le réchauffement, l'anesthésie a évidemment été poursuivie. En fin de réchauffement, l'arrêt du protoxyde d'azote a entraîné un remarquable réveil sur table, sans séquelle de curarisation et sans frisson. La tension artérielle était à ce moment à 100 mm Hg. L'état de collapsus per-opératoire n'a pas eu d'influence sur la diurèse qui est restée relativement satisfaisante.

A côté des 45 flacons (grands et petits) de sang administrés en période per-opératoire, nous avons apporté par ailleurs 3 unités de fibrinogène, 500 ml de bicarbonate à 14 °/°°, 500 ml de Rhéomacrodex*, 15 ml de chlorure de calcium à 21 %, 250 ml de sérum glucosé isotonique renfermant 8 ampoules d'Isuprel*. 600 mg d'Hydrocortisone ont été injectés en intra-veineux direct. Enfin, nous avons encore administré les hémostatiques et antihémorragiques usuels dont 4 ampoules d'E.A.C.A.

Les suites ont été simples. Une crase sanguine effectuée 48 heures après cette transfusion massive montrait simplement un taux de fibrinogène augmenté à 6,29 g / litre.

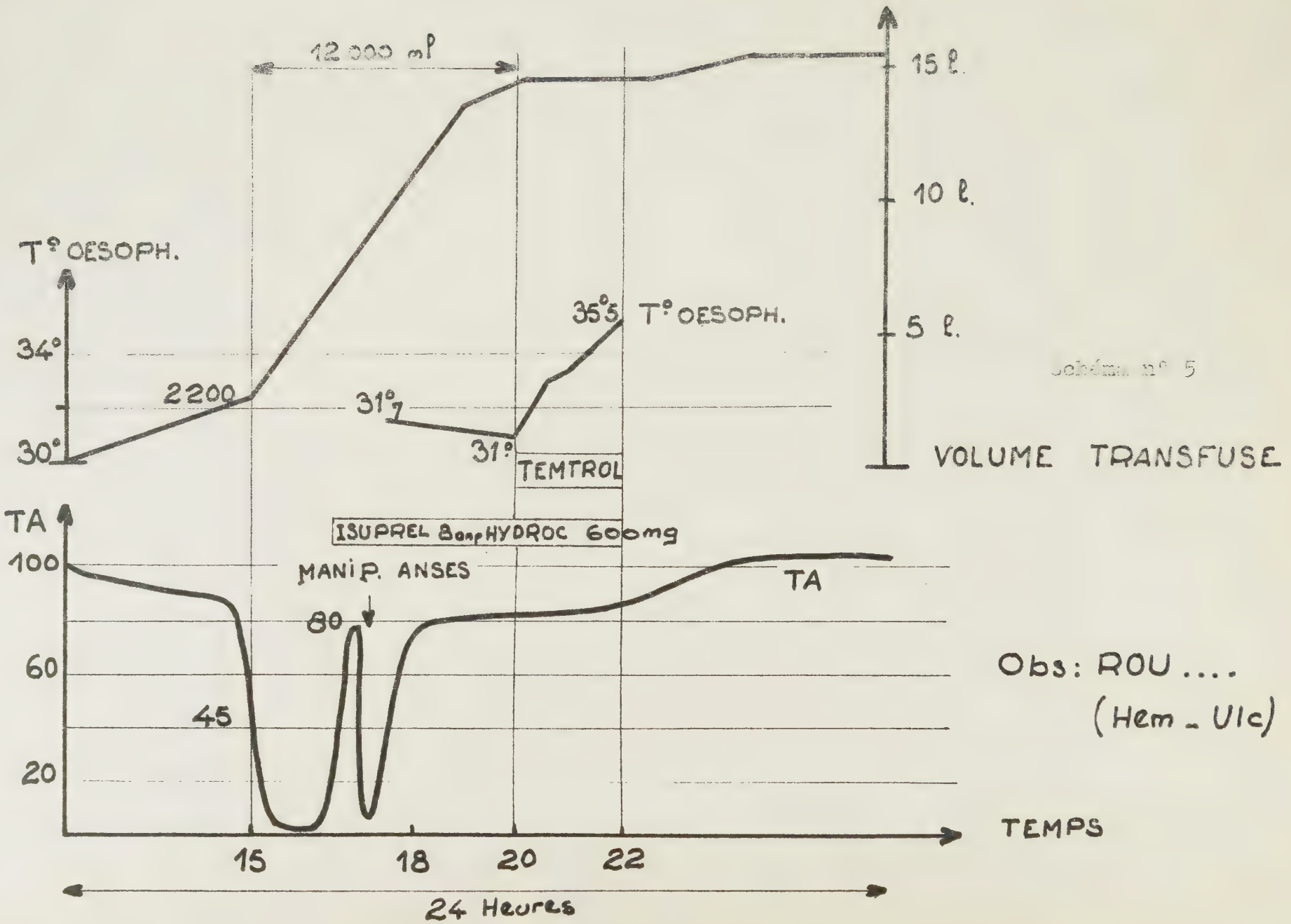


Schéma n° 5

Obs: ROU ....
(Hem - Uic)

- OBSERVATION N° 2 - (Schéma n° 6)

L'intérêt de cette observation réside dans le fait qu'à quelques jours d'intervalle ont été réalisées chez ce malade, 4 transfusions supérieures à 2,5 litres, dont 3 en l'espace de 3 jours. Il s'agissait d'un malade de 57 ans, admis pour hémorragies digestives en relation avec une cirrhose.

L'anémie, très importante, n'a pu être corrigée malgré les transfusions abondantes pendant plusieurs jours, le malade continuant de saigner dans le tube digestif. C'est alors que la situation se compliqua par l'apparition d'un coma hépatique extrêmement profond.

Les hémorragies nécessitant des quantités de sang de plus en plus importantes, la décision d'intervenir fut alors prise et une anastomose porto-cave fut pratiquée qui révéla une oblitération partielle du tronc porte par une vieille thrombose. Au cours de l'intervention, une transfusion massive de 3 050 ml fut pratiquée. La tension artérielle resta stable pendant toute la durée de l'intervention. Deux jours plus tard est apparu un ictère avec une bilirubine totale à 9,72 mg %. Un contrôle pratiqué 4 jours après montrait un taux de 5,04 mg %, laissant donc fortement suspecter le rôle de la transfusion plus que celui de l'insuffisance hépatique.

Le malade a reçu en outre, 250 ml de sérum glucosé à 30 %, une unité de fibrinogène, 250 ml de bicarbonate, et 500 ml de Manitol*. Aucune complication cardiaque et aucun trouble hémorragique ne sont apparus en cours d'intervention. La diurèse fut de 650 ml pendant les 6 heures de l'opération et la kaliémie était de 3,9 meq./l.

Les suites immédiates furent simples. Mais 4 jours après, le malade présenta une nouvelle hémorragie digestive sous forme de melaena et il reçut alors un volume de sang de 9 800 ml réparti sur une période de 7 jours. Rapidement, il entra dans le coma hépatique. Une réfrigération gastrique, associée à un traitement anti-hémorragique et hémostatique, fut pratiquée en vue d'arrêter le saignement. Malgré cela, le malade est décédé au 9 e jour post-opératoire.

Un contrôle post-mortem a montré une anastomose bien perméable, mais une obstruction complète du tronc porte sous-jacent par un caillot qui se prolongeait dans la mésentérique supérieure. Le foie présentait des signes de cirrhose évoluée.

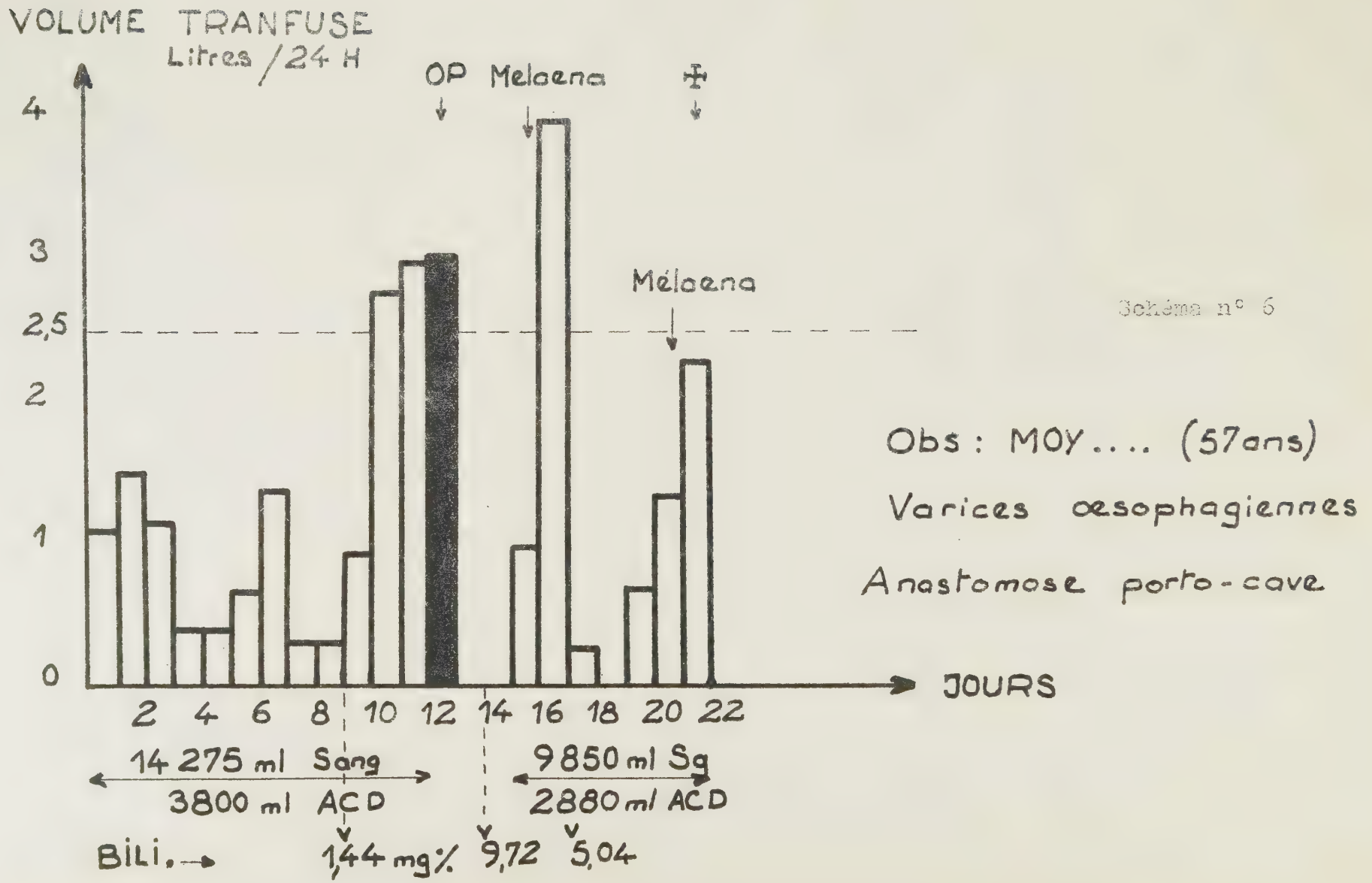


Schéma n° 6

Obs : MOY.... (57ans)

Varices œsophagiennes

Anastomose porto-cave

- OBSERVATION N° 3 - (Schéma n° 7)

Cette observation concerne une malade de 63 ans, admise pour hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes. Il s'agissait de la 10e hospitalisation pour hémorragie.

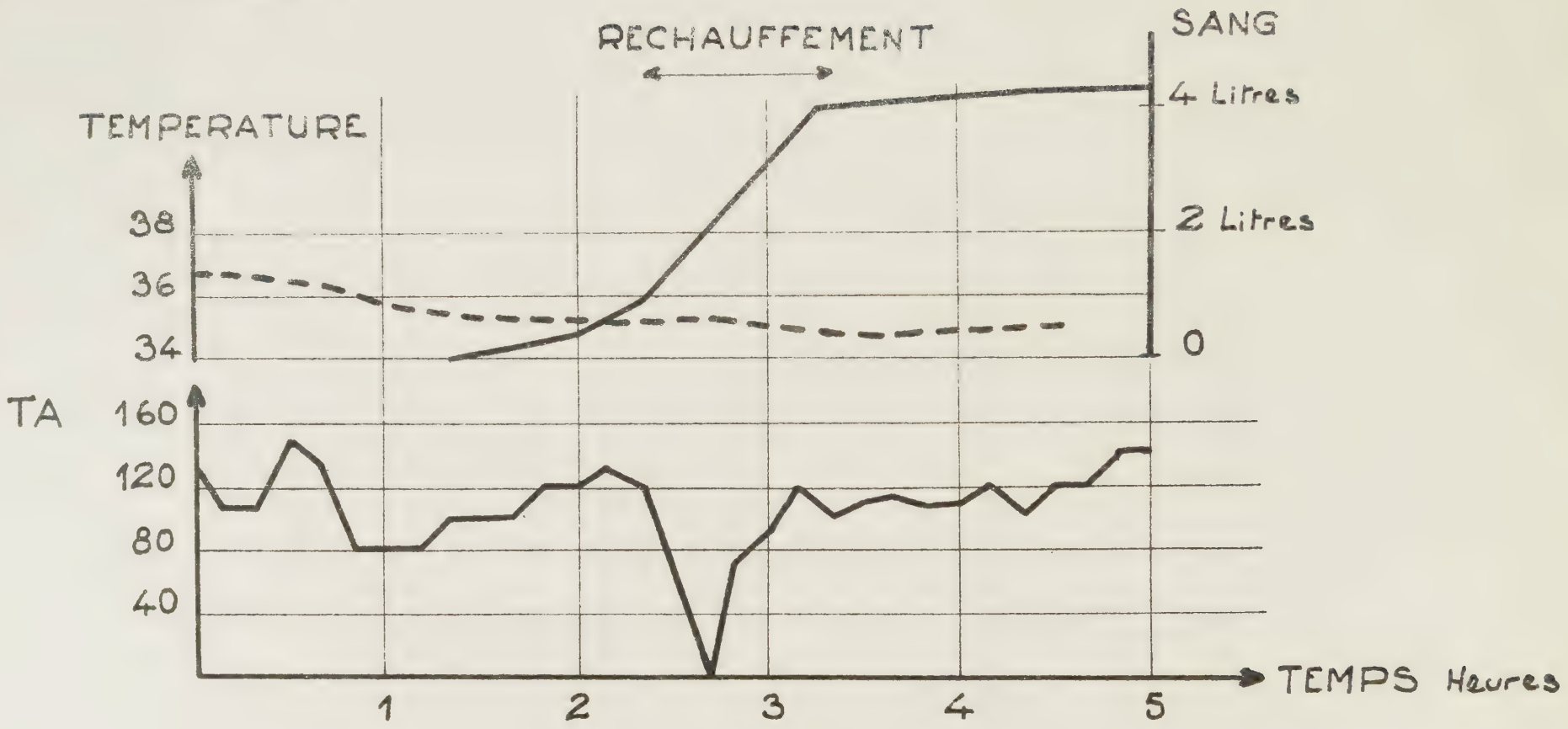
Des examens pratiqués à ce moment-là, révélaient d'importants troubles de la crase sanguine, avec une thrombocytopénie à 81 600 / mm3, une fragilité vasculaire, et un abaissement du complexe prothrombinique.

Devant la suspicion d'une splénopathie cirrhogène, une splénectomie est décidée. L'intervention est très hémorragique, nécessitant l'administration de près de 4 000 ml de sang en 55 minutes, soit environ 75 ml / minute. En raison des troubles préexistants de la crase sanguine, la transfusion fut réalisée en partie avec du sang frais (900 ml) et le réchauffement débuta avec les transfusions.
La température oesophagienne à 36° 7 C au départ, est tombée à 35° 2 C après deux heures d'intervention et n'est jamais descendue en-dessous de 34° 7 C.

La malade a reçu par ailleurs 250 ml de sérum glucosé à 30 %, 500 ml de bicarbonate à 14 °/°° et Capramol* et Dicynone*. Aucune trouble hémorragique ne s'est manifesté. La diurèse a été de 1 250 ml pendant les 5 heures d'intervention.

Les suites furent simples dans l'ensemble.

Cette observation montre qu'une transfusion massive correctement menée n'aggrave pas obligatoirement une crase sanguine perturbée au départ. Par ailleurs, le réchauffement a évité ici, un abaissement thermique important chez une malade à masse corporelle faible.



Obs : HAA .... (63 ans)

Hémorragies digestives _ Splenectomie

- CHAPITRE XV -

- CONDUITE A TENIR EN CAS DE TRANSFUSION MASSIVE -

Au cours de cette thèse, si nous avons insisté sur les aspects physiopathologiques de la transfusion massive, c'est que leur étude permet de dégager une conduite pratique visant à prévenir l'apparition des deux complications majeures, à savoir les syndromes hémorragiques et les complications cardio-vasculaires.

Vu la gravité et la difficulté du traitement de ces complications, il ne fait pas de doute que tout l'effort doit porter sur leur prévention. Evidemment, il s'agit ici d'un schéma idéal. La réalisation pratique de certains points est impossible, soit du fait d'une équipe de réanimation réduite en nombre, soit du fait de l'impossibilité d'obtenir certains examens biologiques, soit enfin par manque de certains produits (sang frais, plaquettes).

1) - Le sang destiné à la transfusion.

- Utiliser d'abord le sang le plus âgé pour terminer par le sang conservé le plus récemment prélevé ;

- préférer du sang conservé depuis moins de 10 jours ;

- quand la transfusion approche ou dépasse l'équivalent de deux masses sanguines (10 litres), administrer par intermittence du sang frais, c'est-à-dire prélevé depuis moins de 4 heures ;

- réchauffer à partir du moment où la transfusion tend à devenir massive.

2) - Surveillance du malade.

A côté de la surveillance classique, il convient d'effectuer :

a) - une surveillance continue de l'acitivité électrique du coeur ;

b) - une surveillance discontinue de la pression veineuse centrale (P. V. C.). Cette surveillance est discontinue car la transfusion massive elle-même et la ventilation artificielle (assistée ou contrôlée) élèvent la P. V. C. Elle ne reflètera plus du tout l'état de la masse sanguine. L'élévation pourrait faire croire à une masse circulante normale ou à une hypervolémie ou à une défaillance cardiaque. La détermination de la P.V.C. nécessite donc l'arrêt de l'injection de sang et le débranchement transitoire du respirateur.

c) - une surveillance de la diurèse. Les urines doivent être suivies continuellement, tant en ce qui concerne leur volume que leur contenu (présence d'hémoglobine).

d) - une surveillance biologique. Toute transfusion massive qui se veut correcte, exige une surveillance au départ, puis à intervalles répétés,

= du temps de saignement,
= du temps de coagulation usuel (avec examen du caillot ; qualité et redissolution),
= temps de coagulation sur calcium,
= temps de coagulation sur thrombine.

En cas de survenue d'un saignement anormal, il doit pour être effectué immédiatement :

= un temps de Quick,
= une numération des plaquettes.

3) - Traitement adjuvant.

a) - Les corticoïdes.

Nous administrons ces corticoïdes par fractions plus ou moins rapprochées de 100 à 200 mg, uniquement s'il existe un état de choc vrai ou s'il se développe un saignement anormal.

b) - Drogues à visée antihémorragique.

- injecter deux ampoules d' E.A.C.A.
deux ampoules de Dicynone*
une ampoule de Reptilase*

Réinjecter les deux premiers après chaque tranche de 2 à 4 litres de sang.

- calcium.

Nous avons déjà eu l'occasion de dire qu'une injection de 10 ml de gluconate de calcium / litre de sang ne paraît qu'exceptionnellement justifiée. Nous préférons recourir au chlorure de calcium, soit à titre d'analeptique cardiaque, soit en cas de syndrome hémorragique déclaré.

- fibrinogène.

Nous l'administrons à la dose de une unité après chaque tranche de 1,5 à 2 litres de sang pur à partir du moment où la transfusion dépasse 5 à 10 litres.

- solution P.P.S.B.

Du fait de sa rareté et de son coût élevé, elle est réservée au syndrome hémorragique déclaré où le déficit du complexe prothrombinique est prouvé.

c) - Les liquides.

= Sérum bicarbonaté isotonique à 14 °/°°.
Apport intermittent par fraction de 250 ml.
En moyenne, 500 ml sans dépasser 1 litre.

= Sérum glucosé hypertonique à 30 °/°°.
Par injection intermittente de 100 ml sans dépasser 500 ml.
A injecter évidemment par une voie différente.

= Mannitol.
Administrer en fonction de la diurèse par fraction de 250 ml.
Ne pas dépasser 500 à 750 ml.

= Rhéomacrodex*.
En fonction de la circulation périphérique (temps de remplissage vasculaire).
Par fraction de 250 ml. Maximum 500 ml.

CONCLUSION :

La transfusion massive permet de sauver des malades présentant des hémorragies graves par leur volume et leur durée. La transfusion massive n'est efficace que dans la mesure où l'hémorragie peut être stoppée par un geste d'hémostase. Elle diminue indiscutablement la mortalité de ces hémorragies. Elle permet la préparation du malade en vue de l'acte opératoire. Elle suppose un approvisionnement en sang.

Les grandes transfusions comportent deux risques :

- celui des complications cardio-vasculaires,
- celui des complications conditionnées en grande partie par l'état du receveur (complications hémorragiques).

Le nombre de malades susceptibles de bénéficier d'une intervention chirurgicale augmente, et des volumes de sang de plus en plus importants peuvent être transfusés sans risque de complications majeures, donnant ainsi le temps au chirurgien de réaliser le geste d'hémostase efficace.

- C O N C L U S I O N S -

Une transfusion est dite massive à partir du moment où, selon les auteurs, elleapporte au receveur l'équivalent de la moitié ou de la totalité de la masse sanguine, soit 2,5 à 5 litres en moins de 24 heures.

Sa particularité est liée au fait qu'elle aboutit au remplacement plus ou moins complet du sang original du receveur par du sang différent. Celui-ci est constitué par le classique sang conservé.

Si le receveur n'est pas apte à compenser certaines de ces modifications, des complications peuvent survenir.

La physiopathologie de la transfusion massive est donc liée :

- aux caractéristiques du sang utilisé,au volume transfusé, à la vitesse d'injection,
- mais aussi, au receveur, à son état circulatoire, à l'état de ses parenchymes.

La transfusion massive fait planer deux groupes de risques :

- celui des complications classiques de la transfusion sanguine ;
- celui des complications plus spécifiques,
  - = les complications cardiaques faisant courir le risque de fibrillation ventriculaire surtout ;
  - = les complications hémorragiques.

Pour apprécier la réalité de ces développements, nous avons repris 40 dossiers de transfusion massive. Dans 70 % des cas, la transfusion était réalisée à l'occasion d'hémorragies digestives (40 % par hypertension portale, 30 % d'origine ulcéreuse). Les 30 % restants concernent des cas de chirurgie rénale, cérébrale, vasculaire et traumatologique.

Au cours des différentes transfusions massives, nous avons suivi un certain nombre de facteurs :

- la kaliémie,
- la crase sanguine,
- le calcium,
- la température.

Nous avons dégagé de cette étude une conduite pratique à tenir en cas de transfusion massive :

- surveillance de l'acitivité électrique du coeur,
- surveillance de la pression veineuse centrale,
- surveillance de la diurèse,
- surveillance biologique,
- traitement adjuvant par les corticoïdes, les hémostatiques et les solutés divers.

Les risques des transfusions massives sont multiples. Mais il s'agit d'un geste efficace qui permet de sauver des malades ou d'entretenir la vie suffisamment longtemps pour offrir à l'équipe chirurgicale la possibilité de réaliser le geste d'hémostase indispensable.

VU
STRASBOURG, le 19 janvier 1968
LE PRESIDENT DE THESE :

Signé :

Professeur A.G. WEISS

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 20 janvier 1968

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

Signé :

Professeur J. CLAVERT

- B I B L I O G R A P H I E -

1) - ADLOFF M.
La transfusion intra-artérielle.
Thèse Strasbourg, 1959

2) - AGGELER P.M.
Physiological basis for transfusion therapy in hemorrhagic disorders.
Transfusion, 1961, 1 - 71-86

3) - ALBERT S. - JAIN S. - SHIBUYA J. - ALBERT C.
Mean corpuscular volume, osmolality and viscosity of banked blood ; their significance in blood transfusion.
Anesth. Analg., 1965, 44 - 338-345

4) - ALDER A.
Eine einfacher Aufwärmapparat für Transfusionsblut.
Anesthesist, 1965, 14 - 19-21

5) - ALLEN J.G. - CLARK D.E. - THORNTON T.F. - ADAMS W.E.
The transfusion of massive volumes of citrated whole blood in man : clinical evidence of its safety.
Surgery, 1944, 15 - 824-831

6) - ANDRE A. - HAEGEL A.
Transfusion de 71 flacons de sang en vingt-quatre haures.
3e Congrès National de Transf. Sang., Lyon 1960

7) - ANDRE R.
Les indications de la transfusion sanguine.
In WAITZ R. - Actualités en Transfusions Sanguines
MASSON Edit., Paris 1967

8) - ANGELAKOS E.T. - DEUTSCH S. - WILLIAMS L.
Sensitivity of the hypothermic myocardium to calcium.
Circ. Res., 1959, 5 - 196-201

9) - ARTZ C.P. - SAKO Y. - BROWNELL A.W.
Massive transfusion in the severely wounded. Report of patient receiving 23 350 ml of blood in first 24 hours.
Surgery, 1955, 37 - 469-472

10) - BAROIS A. - GOULON M.
Diagnostic d'une fièvre en réanimation.
Vie Med., 1967, 48 - S1 - 207-222

11) - BARTH L. - MEYER M.
Moderne Narkose.
G. Fischer Edit., Stuttgart, 1965

12) - BAUE A.E. - HERMAN G. - SHAW R.S.
A study of bank blood toxicity.
Surg. Gynec. Obstet., 1961, 113 - 40-46

13) - BAUMANN J.
Les transfusions massives en chirurgie. Risques des grandes transfusions.
Acta Inst. Anesth., 1957, 6 - 140-151

14) - BAUMANN J.
Influences des conditions d'hémorragies sur les résultats de la thérapeutique transfusionnelle massive.
3e Congrès National de Transf. Sang., Lyon 1960

15) - BEJOT J.
Syndromes fibrinolytiques.
Cahiers Anesth., 1960, 7 - 540-560

16) - BLAIR E. - COWLEY R.A. - ATTAR S. - ESMOND W.G.
Effets métaboliques de l'arrêt circulatoire à différents niveaux d'hypothermie.
Lyon Chir., 1962, 58 - 550-553

17) - BLAIR E.
Clinical hypothermia.
Mc Graw-Hill Book Company Edit., Londres 1964

18) - BLUMEL J.
Thrombocytenaggregate in Blutkonserven und deren Beeinflussung durch niedermolekulares Dextran.
Anesthesist, 1967, 16 - 68-70

19) - BOBA A.
Hypothermia for the neuro-surgical patient.
Charles C. Thomas Edit. 1960

20) - BOROW M. - AQUILIZAN L. - KRAUSZ A. - STEFANIDES A.
The use of central venous pressure as an accurate guide for body fluid replacement.
Surg. Gynec. Obstet., 1965, 120 - 545-552

21) - BOUVIER C.A. - KORALNIK O. - GRUENDLINGER J.
Troubles aigus de l'hémostase au cours des états de choc. Mécanismes, diagnostic et thérapeutique.
Schweiz. Med. Wschr., 1964, 94 - 1377-1380

22) - BOUVIER C.A.
Désordres de l'hémostase et agression.
In Journées de Réanimation Médico-Chirurgicales, Nancy 1967
SPEI Edit. Paris

23) - BOYAN C.P. - HOWLAND W.S.
Blood temperature : a critical factor in massive transfusion.
Anesthesiology, 1961, 22 - 559-563

24) - BOYAN C.P. - HOWLAND W.S.
Problems related to massive blood replacement.
Anesth. Analg., 1962, 41 - 497-508

25) - BOYAN C.P. - HOWLAND W.S.
Cold or warmed blood for massive transfusion ?
Anesth. Analg., 1963, 42 - 144-146

26) - BOYAN C.P. - HOWLAND W.S.
Cardiac arrest and temperature of bank blood.
J.A.M.A., 1963, 183 - 58-60

27) - BOYAN C.P.
Cold or warmed blood for massive transfusions.
Ann. Surg., 1964, 160 - 282-286

28) - BUNKER J.P. - STETSON J.B. - COE R.C. - GRILLO H.C. - MURPHY A.J.
Citric acid intoxication.
J.A.M.A., 1955, 157 - 1361-1367

29) - BUNKER J.P.
Citric acid intoxication.
C.R. VIe Congrès Soc. Intern. de Transf., 1956
Karger Edit., Bâle, 1958, 69-76

30) - BUNKER J.P. - BENDIXEN H.H. - MURPHY A.J.
Hemodynamic effect of intravenously administered sodium citrate.
New Eng. J. Med., 1962, 266 - 372-377

31) - BUNKER J.P.
Metabolic effects of blood transfusion.
Anesthesiology, 1966, 27 - 446-455

32) - BURNELL J.M. - SCRIBNER B.H.
Serum potassium concentration as a guide to potassium need.
J.A.M.A., 1957, 164 - 959-962

33) - BURTON G.V. - HOLDERNESS M.C.
On the management of massive blodd transfusion.
Anaesthesia, 1964, 19 - 408-420

34) - CADY J.
Le syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire, coagulopathie du choc.
Presse Med., 1966, 74 - 55-58

35) - CAILLARD B. - BRIET P. - AUPECLE - LANEL C.
A propos d'un arrêt cardiaque par hémorragie massive per-opératoire : élaboration d'une tactique de réanimation.
Anesth. Analg. Réan., 1966, 23 - 863-865

36) - CAZAL P.
La masse sanguine et sa pathologie.
Masson Edit., Paris 1955

37) - CAZAL P.
Signes et mécanisme de l'hémolyse post-transfusionnelle.
In WAITZ R. - Actualités en Transfusion Sanguine
Masson Edit., Paris 1967

38) - CHANG T.S. - FREEMAN S.
Citric acid and its relation to serum and urinary calcium.
Amer. J. Physiol., 1950, 160 - 330-334

39) - CHEVALLIER J. - DURAND M.
Etude sur l'épidémiologie de l'hépatite virale post-transfusionnelle de la région parisienne de 1960 à 1966.
Presse Med. 1967, 75 - 385-388

40) - CLARKE N.E.
The action of calcium on the human electrocardiogram.
Am. Heart J., 1941, 22 - 367

41) - CLIFFTON E.E. - GROSSI C. - SIEGEL M.
Hemorrhage during and after operation secondary to changes in the clotting mechanism : physiology and methods of control.
Surgery, 1956, 40 - 37-53

42) - CLOWES G.H. - SIMEONE F.A.
Acute hypocalcemia in surgical patients.
Ann. Surg., 1957, 146 - 530-539

43) - COOKSON B.A. - COSTAS DURIEUX J. - BAILEY C.P.
Toxic effects of citrated blood and search for suitable substitutes for use in cardiac surgery.
Ann. Surg., 1954, 139 - 430-438

44) - COSTELLO C.J.
Over transfusion in the operating room.
Arch. Surg., 1960, 80 - 151-153

45) - COURBIER R. - TORRESANI J.
Arrêt circulatoire.
Masson Edit., Paris, 1964

46) - COUVES C.M. - OVERTON R.C. - EATON W.L.
Hematological changes in hypothermic dogs.
S. Forum, 1955, 6 - 102

47) - CREUTZFELDT W. - ARNDT H. - BRACHMANN H. - GALLASCH E.
SCHMIDT G. - SCHMITT H. -SEVERIDT H. - TSCHAEPE U.
Haüfigkeit und prophylaxe der Transfusionshepatitis.
Anesthesist, 1967, 16 - 20-26

48) - CROSBY W.H. - AKEROYD J.H.
Some immunohematologic results of large transfusions of group O blood in recipients of other blood groups.
Blood, 1954, 9 - 103-116

49) - CROSBY W.H. - HOWARD J.M.
The hematologic response to wounding and to resuscitation accomplisted by large transfusions of stored blood : a study of battle casualties.
Blood, 1954, 9 - 439-460

50) - CROSBY W.H.
The use of massive transfusions of stored blood in battle casualties.
Ve Congrès Internat. de Transf. Sang., Paris, Septembre 1955

51) - CROSBY W.H.
Hemorrhagic complications in surgery.
In ARTZ C.P. and HARDY J.D.
Complications in surgery and their management.
Saunders Edit., London 1967

52) - CROWELL J.W. - HOUSTON B.
Effect of acidity on blood coagulation.
Amer. J. Physiol., 1961, 201 - 379-382

53) - DARBY T.D. - ALDINGER E.E. - GADSEN R.H. - THROWER W.B.
Effect of metabolic acidosis on ventricular isometric systolic tension and the response to epinephrine and levarterenol.
Circ. Res., 1960, 8 - 1242-1253

54) - DEUTSCH E.
Störungen der Blutgerinnung
In BRANDT G. - KUNTZ H. - NISSEN R.
Intra ind Postoperative Zwischenfälle, Band I
Thieme Edit., Stuttgart, 1967

55) - DORNETTE W.H.L. - ORTH O.S.
Death in operating-room.
Anesth. Analg., 1956, 35 - 545-569

56) - DRUCKER W.R.
Citrate metabolism during surgery.
Arch. Surg., 1962, 85 - 536-557

57) - DUCHESNE G.
Destinée des éléments de la transfusion dans l'organisme receveur.
Acta Inst. Anesth., 1961, 10 - 147-166

58) - DUCHESNE G.
Sang et dérivés chez le malade chirurgical.
Anesthésie-Réanimation 2-36730 A 10
Encycl. Med. Chir., Tome Anesth. Réanim.

59) - DUCROT H.
Les accidents dus à l'apport de citrate au cours des transfusions massives.
Presse Med., 1959, 67 - 21 - 857-858

60) - DU PLESSIS J.M. - BESSELING J.L.
An assessment of radio frequency induction heating of blood for massive transfusion.
Anesth. Analg., 1967, 46 - 96-100

61) - DYBKJAER E. - ELKJAER P.
The use of heated blood in massive blood replacement.
Acta Anaesth. Scand., 1964, 8 - 271-278

62) - FIRT P. - HEJHAL L.
Treatment of severe haemorrhage.
Lancet, 1957, 2 - 1132-1137

63) - FORSTER E. - MOLE L. - MEYER R. - SCHNOEBELEN R.
Etude de 24 transfusions massives.
Mem. Acad. Chir., 1958, 84 - 865-870

64) - FRIESEN S.R. - NELSON R.M.
Occurence of massive generalized wound bleeding during operation with reference to possible role of blood transfusion in its etiology.
Ann. Surg., 1951, 17 - 609

65) - FUCHSIG P.
Gefahren bei der Transfusion grosser Konservenblutmengen beim alten Patienten.
In Premier Congrès Européen d'Anesthésiologie - Tome I
Wien, 1962

66) - GARDNER W.J. - TAYLOR H.P. - DOHN D.F.
Acute blood loss requiring fifty-eight transfusions.
J.A.M.A., 1958, 167 - 985-986

67) - GERMAIN A.
La transfusion sanguine (Accidents, biologie, indications).
Rapport au 59e Congrès français de Chirurgie, Paris, 1957

68) - GOLLUB S. - ULIN A.W. - WINCHELL H.S. - EHRLICH E. - WEISS W.
Hemorrhagic diathesis associated with massive whole blood transfusion.
J.AM.A., 1955, 159 - 171-177

69) - GOLLUB S.W. - ULIN A.W. - WINCHELL H.S. - EHRLICH E. - WEISS W.
Hemorrhagic diathesis associated with massive whole blood transfusion.
Surgery, 1959, 45, 3 - 204-222

70) - GOLLUB S. - WINCHELL M.S. - EHRLICH E. - ULIN A.
Thrombocytopenia in massive transfusion.
Surgery, 1959, 45, 3 - 366-370

71) - GOWIN (DE) E.L. - HARDIN R.C. - HARRIS J.E.
Studies on preserved human blood : toxicity of blood with high plasma potassium transfused into human beings.
J.A.M.A., 1940, 114 - 858-859

72) - GRENVIK A. - HOGSTROM S.
Das Herzzeitvolumen während der Hypothermic.
Anesthesist., 1965, 14 - 24

73) - HAEGEL A.
Du risque de l'intoxication par le citrate de soude en pratique transfusionnelle.
Thèse Med., Paris 1959

74) - HARDAWAY R.M. - Mc KAY D.G.
Disseminated intravascular coagulation : a cause of shock.
Ann. Surg., 1959, 149 - 462

75) - HARDAWAY R.M.
The role of intravascular clotting in the etiology of shock.
Ann. Surg., 1962, 155 - 325

76) - HARDAWAY R.M.
Disseminated intravascular coagulation with special reference to shock and its treatment.
Milit. Med., 1965, 130 - 451

77) - HARDISTY R.M. - INGRAM G.I.
Bleeding disorders : investigation and management.
Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965

78) - HASSE W.
Das freie Hämoglobin im Konservenblut und seine Bedeutung für die Transfusionsstörungen.
Biblio. Haemato., 1963, 16 - 7

79) - HIGASHI H. - KAWAMURA K.
Recipient reaction to massive and overload transfusions.
Proc. 8th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Tokyo, 1960

80) - HOFF H.E. - SMITH P.K. - WINKLER A.W.
Electrocardiographic changes and concentration of calcium in serum following intravenous injection of calcium chloride.
Am. J. Physiol., 1939, 125 - 162-171

81) - HOLLENDER L.F.
Transfusions intra-artérielle.
Acta Instit. Anesth., 1956, 5 - 61-72

82) - HOWARD J.M. - FRAWLEY J.P. - ARTZ C.P.
A survey of plasma electrolyte changes in the seriously injured battle casualty.
Arch. Surg., 1955, 71 - 205-214

83) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O. - BOYAN C.P.
Physiological alteration with massive blood replacement.
Surg. Gynec. Obstet., 1955 ; 101 - 478-482

84) - HOWLAND W.S. - BOYAN C.P. - SCHWEIZER O.
Ventricular fibrillation during massive blood replacement.
Amer. J. Surg., 1956, 92 - 356-360

85) - HOWLAND W.S. - BELLVILLE J.W. - ZUCKER M.B. - BOYAN C.P. CLIFFTON E.E.
Massive blood replacement : failure to observe citrate intoxication.
Surg. Gynec. Obstet., 1957, 105 - 529-540

86) - HOWLAND W.S.
Cardiovascular and clotting disturbances during massive blood replacement.
Anesthesiology, 1958, 19 - 140-152

87) - HOWLAND W.S. - JACOBS R.G. - GOULET A.H.
An evaluation of calcium administration during rapid blood replacement.
Anesth. Analg., 1960, 39 - 557-563

88) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O.
Increased CO2 tension as a factor in the acidity of bank blood.
Surg. Gynec. Obstet., 1962, 115 - 599-603

89) - HOWLAND W.S.
Blood transfusion for hemorrhagic shock.
In Clinical Anesthesia - GREENE N.M. - Philadelphia 1963
Anesthesia for emergency Surgery, 2 - 72-78

90) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O.
Acid base lesion of bank blood.
Anesthesiology, 1964, 25 - 102-103

91) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O. - BOYAN C.P.
Massive blood replacement without calcium administration.
Surg. Gynec. Obstet., 1964 , 118 - 814-818

92) - HOWLAND W.S.
Factors influencing mortality of massive blood transfusions.
Proc. of World Federated Society of Anesthesiologists.
3e Congressus Mundialis Anaesthesiologiae, 11 - 428-433
Sao-Paulo, 20-26 Septembre 1964

93) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O.
Blood warming and hemolysis.
Anesthesiology, 1965, 26 - 223-224

94) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O.
Physiologic compensation for storage lesion of bank blood.
Anesth. Analg., 1965, 44 - 8-16

95) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O. - BOYAN C.P.
The effects of buffering on the mortality of massive blood replacement.
Surg. Gynec. Obstet., 1965, 121 - 777-782

96) - HOWLAND W.S. - SCHWEIZER O.
Diagnosis and therapy of physiologic changes occuring during shock and massive transfusion.
In Clinical Anesthesia - ORKIN L.R. - Edit. Philadelphia, 1965
Management of the patient in shock, 2 - 25-37

97) - HUGUENARD P. - GROSSE P.
Correction par l'acétazolamide de la rétention sodée après transfusion massive.
Ann. Anesth. Franç., 1964, 5 - 581-587

98) - HUGUES J.
Métamorphose visqueuse des plaquettes et formation du clou hémostatique.
Thromb. Diath. Haem., 1959, 67 - 396

99) - INGRAM G.I.
Bleeding complications of blood transfusion.
Transfusion, 1965, 5 - 1-5

100) - INNOCENZI A.
Su tre casi di diatesi emorragica dopo trasfusione massiva di sangue in toto.
Minerva Anesth., 1957, 23 - 37-40

101) - JACOBS R.G. - HOWLAND W.S. - GOULET A.H.
Serial microhematocrit determinations in evaluating blood replacement.
Anesthesiology, 1961, 22 - 342-347

102) - JENEVIN E.P.
Platelet microemboli associated with massive blood transfusion.
Am. J. Path., 1964, 45 - 313

103) - JENNINGS R.G. - BELAND A.J. - COPE J.A. - ELLESTAD M.H. MONROE C. - SHADLE O.
Citrate toxicity and the use of anticoagulant acid citrate dextrose blood for extra corporeal circulation.
Surg. Gynec. Obstet., 1965, 120 - 997-1008

104) - JOSSO F. - JUNGERS P. - TRINE G.
Conduite à tenir en présence d'un accident transfusionnel par incompatibilité sanguine.
Anesth. Analg. Rea., 1966, 23 - 1-13

105) - KATO K. - FUTUKATE K. - OYA T. - OMINE K. - KADOTA M.
Studies of massive transfusions.
Proc. of the seventh Cong. of Internat. Soc. of blood transf., Rome 3 - 6 Septembre 1958 - 5

106) - KERN E.R.
Transfusion sanguine massive.
Cahiers Anesth., 1967, 15 - 5-46

107) - KNIGHT C.P.
A blood heater for use in transfusion.
Lancet, 1962, 2 - 862-863

108) - KOLFF W.J. - EFFLER D.B. - GROVES L.K. - MORACA P.P.
Elective cardiac arrest with potassium citrate during open heart operations.
J.A.M.A., 1957, 164 - 1653-1660

109) - KOONS R.A.
Blood warmer.
Anesthesiology, 1964, 25 - 724-725

110) - KRESS G.
Une nouvelle amine tampon : le THAM. Considérations physio-pathologiques et thérapeutiques.
Thomas, Impr., Nancy, 1963 - 301 p.

111) - KREVANS J.R. - JACKSON D.P.
Hemorrhagic disorder following massive whole blood transfusion.
J.A.M.A., 1955, 159 - 171-177

112) - KREVANS J.R. - JACKSON D.P.
Survival of platelets following massive whole blood transfusion.
C.R. VIe Congrès Société Internat. de Transfusion - Boston 1956
Karger Edit., Bâle, 1958

113) - LANGREHR D. - WASSNER U.J.
Zur Frage der Wirkung und Notwendigkeit intraoperativer Ca ++ Gaben.
Proc. of the second European Cong. of Anaesth., Copenhagen, 1956
Acta Anaesth. Scand., 1966, Suppl. XXIII

114) - LARCAN A. - GROSDIDIER J. - PICARD J.M. - REMY N. - KLING C.
Les transfusions massives dans la réanimation per et post-opératoire des hémorragies d'origine hépatosplénique.
3e Congrès Nat. de Transf. Sang., Lyon 1960

115) - LARCAN A. - STREIFF F. - PETERS A. - ALEXANDRE P. - CALAMAI M.
Troubles de l'hémostase et agressions.
In Journées de Réanimation Médico-Chirurgicales, Nancy, 1966
SPEI Edit., Paris, 1967

116) - LARRIEU M.J.
Syndromes fibrinolytiques. Diagnostic et traitement.
Encycl. Med. Chir. - Tome Anesth. Réanim., Paris, 1967

117) - LEFEBVRE Ch. - BIERME R. - DUCOS J.
Dix ans d'utilisation de sang citraté pour les transfusions habituelles et les transfusions massives.
3e Congrès Nat. de Transf. Sang., Lyon 1960

118) - LEGER L. - LANDE M. - FOURNET R.
Prévention et traitement par l'acide epsilon-amino-caproique des syndromes fibrinolytiques en chirurgie.
Presse Med., 1963, 71 - 969-972

119) - LENFANT C.
A propos des modifications du transport des gaz respiratoires et de la coagulabilité sanguine au cours des hypothermies.
Acta Instit. Anesth., 1960, 9 - 169-180

120) - LENNON G.G. - TOVEY G.H.
Massive blood transfusion for traumatic post-partum haemorrhage.
Brit. Med. J., 1956, 1 - 547

121) - LE VEEN H.H. - SCHATMAN B. - FALK G.
Cardiac arrest produced by massive transfusion.
Surg. Gynec. Obstet., 1959, 109 - 502-508

122) - LE VEEN H.H. - PASTERNACK M.S. - LUSTRIN I. - SHAPIRO R. - BECKER E. - HELFT A.H.
Hemorrhage and transfusion as major cause of cardiac arrest.
J.A.M.A., 1960, 173 - 770-777

123) - LE VEEN H.M. - SCHATMAN B. - FALK G.
Consequence of repeated infusions of potassium in acute compensated hypovolemia.
Surgery, 1960, 47 - 364-367

124) - LITTLE D.
Hypothermia.
Anesthesiology, 1959, 20 - 842-877

125) - LITWIN M.S. - SMITH L.L. - MOORE F.D.
Metabolic alkalosis following massive transfusion.
Surgery, 1959, 45 - 805-815

126) - LUDBROOK J. - WYNN V.
Citrate intoxication : a clinical and experimental study.
Brit. Med. J., 1958, 2 - 523

127) - Mac LEAN L.D. - VAN TYN A.
Ventricular difibrillation.
J.A.M.A., 1961, 175 - 471-474

128) - MALLET-GUY P. - CANAL P. - BAILLY E. - DUFRENE D. - CANAYER H.
Documents expérimentaux sur les répercussions électrolytiques des transfusions de sang citraté.
Lyon Chir., 1957, 53 - 823-835

129) - MARCHANT D.J. - HOBIKA J.H.
Acute blood loss requiring ninety-five transfusions : report of a case.
J.A.M.A., 1959, 171 - 2318-2320

130) - MARGRAF W.
Bluttransfusion und Blutgerinnung.
Biblio. Haemato., 1957, 6 - 108-120

131) - MAYER A.
Relationship of bleeding and clotting times to massive transfusions of citrated blood.
Surgery, 1953, 33 - 79-82

132) - MAZURE M.
Les transfusions massives en chirurgie pleuro-pulmonaire.
Thèse de Paris, 1958

133) - MERSKY C. - JOHNSON A.J. - PERT J.H. - WOHL H.
Pathogenesis of fibrinolysis in defibrination syndrome : effect of heparin administration.
Blood, 1964, 24 - 701

134) - MOLLISON P.L.
Blood transfusion in clinical medecine.
Blackwell Scient. Public., Oxford, 1961

135) - MOORE F.D.
Metabolic care of the surgical patient.
Saunders W.B. Company, Philadelphia and London, 1959

136) - NAEYE R.L.
Thrombotic state after a hemorrhagic diasthesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocoproic acid.
Blood, 1962, 19 - 694

137) - NAHAS G.G. - MANGER W.M. - MITTLEMAN A. - ULTMANN J.R.
In vitro and in vivo effects of amine buffers : the use of 2 amino 2 hydroxymethyl, 1-3 propanediol in the correction of addition acidosis and its effect on sympatho-adrenal activity.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1961, 92 - 596

138) - NAHAS G.G. - MANGER W.M. - ULTMANN J.E.
Transfusion acidosis.
Proc. 9th. Cong. Int. Soc. Blood Transf., Mexico, 1962 - 610-616

139) - NAHAS G.G - MANGER W.M. - MITTELMANN A. - ULTMANN J.E.
Etude expérimentale de l'acidose transfusionnelle.
Nlle Revue Franç. Hémat., 1962, 2 - 182-194

140) - NAHAS G.G.
Acid base balance.
Anesthesiology,1967, 28-4 - 784-789

141) - NAKASONE N. - WATKINS E. - JANEWAY C.A. - GROSSE R.E.
Experimental studies of circulatory derangement following massive transfusion of citrated blood, comparison of blood treated with A.C.D. solution and blood decalcified by ion exchange resin.
J. Lab. Clin. Med., 1954, 43 - 184-195

142) - NEALON T.F. - CHING N.P.H. - GIBBON J.H.
Prevention of citrate intoxication during exchange transfusions.
J.A.M.A., 1963, 183 - 459-461

143) - OHLER W.G.A.
Zur differentialdiagnose der Coagulopathien.
Anesthesist, 1966, 15 - 276-278

144) - ORKIN L.R.
Management of the patient in shock.
Clin. Anesth., Philadelphia, 1965

145) - PAUPE J. - SAINT MARTIN J.
La fraction ionisée du calcium sanguin. Rôle physiologique et méthodes de dosage.
Presse Med., 1967, 75 - 2153-2156

146) - PENNINCKX J.J. - VAN DE WALLE J.M.
La transfusion massive.
Acta Anesth. Belg., 1963, 14 - 190-200

147) - PERKINS H.A. - THACHER C. - ROLFS M.R.
Measurement of calcium ion levels during massive transfusion of citrated blood.
Proc. Int. Soc. Blood Transf., 1965, 10 - 1145

148) - PERKINS H.A.
Postoperative coagulation defects.
Anesthesiology 1966, 27 - 456-464

149) - PHILPOTT B. - SLEE I.P.
An inexpensive and safe blood - warming unit.
Lancet, 1967, 2 - 1237

150) - PICAULT C. - ROCHET Y.
Les transfusions massives.
3e Congrès Nation. Transf. Sang., Lyon 1960
Bascon Edit., Lyon

151) - PIERCE V.K. - ROBBINS G.F. - BRUNSCHWIG A.
Ultra-rapid blood transfusion.
Surg. Gynec. Obstet., 1949, 89 - 442

152) - PIERCE V.K. - BOYAN C.P. - MASTERSON J.G.
Studies of venous blood pressure in patients undergoing major surgical procedures.
Surg. Gynec. Obstet., 1953, 96 - 310-314

153) - RABY C.
Biologie des hémorragies et des thromboses.
Masson et Cie, Edit., Paris, 1966

154) - REGENT M.
Contrôle de l'équilibre acide-base du sang perfusé.
Ann. Anesth. Franç., 1964, 5 - 185-188

155) - REVOL L.
Immunisation A.B.O.
In Actualités en Transf. Sang., WAITZ R., 1966
Masson Edit., Paris, 1967

156) - ROMANOFF H. - WIZNITZER T. - KEDAR S.
The danger of massive blood transfusion.
J. Intern. Coll. Surg., 1962, 38 - 208-213

157) - ROSKAM J.
Introduction physiopathologique à une étude des troubles de l'hémostase consécutifs à des agressions.
In Journées de Réan. Med.-Chir., Nancy, 1957
SPEI Edit., Paris

158) - RUESCH M. - BALLINGER C.M.
Continuing hazards of air embolism during pressure transfusions.
J.A.M.A., 1960, 172 - 1476-1483

159) - RUSCIO J.F. - MARCUS P.S.
Anesthetic management of patients with acute hemorrhage.
Anesth. Analg., 1962, 41 - 480-486

160) - SALMON
Simple disposable heat exchanger for blood transfusions.
Surgery, 1962, 52 - 784

161) - SAMAMA M. - SORIA C. - SORIA J.
Troubles de l'hémostase.
Encycl. Med. Chir., Tome Anesth. Réan., Paris

162) - SCHWEIZER O. - HOWLAND W.S.
Potassium levels, acid-base balance and massive blood replacement.
Anesthésiology, 1962, 23 - 735-740

163) - SCHWEIZER O. - HOWLAND W.S.
The effect of citrated bank blood on acid base balance.
Surg. Gynec. Obstet., 1962, 114 - 90-96

164) - SCHWEIZER O. - HOWLAND W.S.
Disturbance in acid-base balance during major surgery.
Anesthesiology, 1963, 24 - 158-167

165) - SCHWEIZER O. - HOWLAND W.S.
Metabolic changes associated with hemorrhagic shock.
Anesth. Analg., 1964, 43 - 430-432

166) - SCHWEIZER O. - HOWLAND W.S.
Significance of lactate and pyruvate according to volume of blood transfusion in man : effect of exogenous bicarbonate buffer on lactacedemia.
Ann. Surg., 1965, 162 - 1017-1027

167) - SCOTT R. - CROSBY W.H.
Changes in coagulation mechanism following wounding and resuscitation with stored blood ; a study of battle casualties in Korea.
Blood, 1954, 9 - 609-621

168) - SCOTT R. - CROSBY W.H.
The hemostatic response to injury : a study of the Korean battle casualty.
Ann. Surg., 1955, 141 - 347-356

169) - SCRIBNER B.H. - BURNELL J.M.
Interpretation of the serum potassium concentration.
Metabolism, 1956, 5 - 468-497

170) - SEIDL S. - HIRSCH H.H.
Über ein Gerät zur Messung des Siebungsdruckes von Blut nach der Methode von Swank.
Zeitschrift Prakt. Anästh., 1967, 2 - 14-18

171) - SELDON T.H.
Untoward reactions and complications during transfusions and infusions.
Anesthesiology, 1961, 22 - 810-818

172) - SENNING A.
Risk of rapid and large citrated blood transfusions in experimental hemorrhagic shock.
Acta Chir. Scand., 1956, 110 - 394-402

173) - SHERRY S.
Fibrinolysis and afibrinogenemia.
Anesthesiology, 1966, 27 - 465-474

174) - SHIBUSAWA K. - TOKUZAWA K. - TAKAHASHI H. - FUJIHARA S. SEKIYA K. - NAKAZAWA M. - AIBA S. - SHIMURA Y. - KAKIZAWA M. - WATANUKI T. - SHIROTA K.
Haemostatic defects due to massive transfusion.
Gunma J. Med., 1959, 8 - 104-118

175) - SOULIER J.P. - LARRIEU M.J. - WARTELLE O.
Modifications des facteurs de coagulation dans le plasma et le sang conservé.
Sem. Hôp. Paris, 1954, 30 - 3117-3130

176) - SOULIER J.P.
Les modifications du Ca ++ dans les transfusions massives et la circulation extra-corporéale, utilisant du sang citraté.
Proc. 7th Cong. Internat. Soc. Blood Transf., Rome, 1958

177) - SOULIER J.P.
Accidents hémorragiques liés aux transfusions massives.
Presse Med., 1959, 67 32 - 1317-1320

178) - SOULIER J.P.
Les troubles de l'hémostase per et post-opératoires. Table ronde.
Anesth. Analg. Réan., 1967, 24 - 478-514

179) - SPEAR P.W. - SASS M. - CINCOTTI J.J.
Ammoniac levels in transfused blood.
J. Lab. Clin. Med., 1956, 48 - 702

180) - STEFANINI M. - MEDNICOFF I.B. - SALOMON L. - CAMPBELL E.W.
Thrombocytopenia of replacement transfusion. A cause of surgical bleeding.
Clin. Res. Proc., 1954, 2 - 61

181) - STEFANINI M.
Hemorrhagic tendency following massive transfusions at surgery.
VIe Cong. Soc. Internat. Transf. Sang., Boston, 1956

182) - STEINHAUS J.
Comparative effects of anesthetic agents on cardiac irritability during hypothermia.
J.A.M.A., 1959, 169 - 8

183) - STEPHEN C.R. - DENT S.J. - HALL K.D. - SMITH W.W.
Physiological reaction during profound hypothermia withcardioplegia.
Anesthesiology, 1961, 22 - 873-881

184) - STEWART H. - SHEPARD E. - HARGER E.
Electrocardiographic manifestations of potassium intoxication.
Am. J. Med., 1948, 5 - 821-827

185) - STRAWITZ J.G. - HOWARD J.M. - ARTZ C.P.
Effect of intravenous calcium gluconate on post-transfusion hypotension.
Arch. Surg., 1955, 70 - 233-236

186) - SUNADA T. - SUGIHARA H. - SATO K. - SAKATA M. - SATO T.
Hemorrhagic tendency after massive transfusion of preserved blood.
Surgery, 1961, 50 - 437-446

187) - SURAWITZ B. - Mac DONALD M.G. - KALJOT V. - BETTINGER J.C.
Treatment of cardiac arrhytmias with salts of ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA).
Am. Heart J., 1959, 58 - 493-503

188) - TAKAHASHI T. - OGAWA H.
Influence of transfusion on this barbiturate anesthesia.
Proc. 8th Cong. Internat. Soc. Blood Transf., Tokyo, 1960

189) - TAYLOR W.A.
Toxicity of citrated blood.
Lancet, 1954, 27, 2 - 195

190) - THROWER W.B. - DARBY T.D. - ALDINGER E.E.
Acid base derangements and myocardial contractility.
Arch. Surg., 1961, 82 - 76-85

191) - TORIBARA T.Y. - TEREPEKA A.R. - DEWEY P.A.
The ultrafiltrable calcium of human serum.
J. Clin. Invest., 1957, 63 - 738-748

192) - TZANCK R.
Dangers du citrate.
Cahiers Anesth., 1958, 5 - 637-664

193) - VALTIS D.J. - KENNEDY A.C.
Defective gas transport function of stored red blood cells.
Lancet, 1954, 1 - 119-124

194) - VERSTRAETE M. - VERMYLEN C. - VERMYLEN J. - VANDENBROUCKE J.
Excessive consumption of blood coagulation components as cause of hemorrhagic diasthesis.
Amer. J. Med., 1965, 38 - 899

195) - VIGNON H.
Problèmes de transfusions massives ou répétées.
Communication à la Journée d'E.P.U. de l'Association des Anesthésiologistes Français, Paris, 12 décembre 1967

196) - VOGEL A.P. - FREDERICKSON E.L. - HOLDER T.M.
Massive blood replacement.
Arch. Surg., 1967, 95 - 38-43

197) - VOURC'H G.
Communication personnelle

198) - WALLACE J.M. - HENRY J.B.
Isoimmunization after massive transfusion for open heart surgery.
Transfusion, 1965, 5 - 153-157

199) - WALTHERS G.
Über Gerinnungswirkungen der Hämolyse.
Biblio. Haemato., 1957, 6, 3 - 176-179

200) - WATERS D.S. - MAPLESON W.W.
Mechanism of heat loss during hypothermia induced by surface cooling.
Anesthesia, 1961, 16 - 135

201) - WATKINS E.J.
Experimental citrate intoxication during massive blood.
S. Forum, 1953, 4 - 213

202) - WEINER A.S. - WEXLER J.B.
Use of heparin when performing exchange transfusions in new-born infants.
J. Lab. Clin. Med., 1946, 31 - 1016-1019

203) - WENZEL M. - POHLAUS E.
Das Verhalten von Electrolyten und Blutzucker wärhend Kombinationsnarkosen mit Halothan.
Anesthesist, 1965, 14 - 201-202

204) - WINCHELL H.S. - GOLLUB S. - EHRLICH E. - ULIN A.
Thrombocytopenia and hypocalcemia.
Surgery, 1959, 45 - 357-365

205) - WINKLER A.W. - HOFF H.E. - SMITH P.K.
Electrocardiographic changes and concentration of potassium in serum following intravenous injection of potassium chloride.
Amer. J. Physiol., 1938, 124 - 478-483

206) - ZAUDER H.L. - OKA Y. - ORKIN L.R.
Cardiac arrest following massive transfusion.
N. Y. J. Med., 1962, - 2400-2404

207) - ZUCKER M.B. - SIEGEL M. - CLIFFTON E.E. - BELLVILLE J.W.
HOWLAND W.S. - GROSSI C.E.
Generalized excessive oozing in patients undergoing major surgery and receiving multiple blood transfusions.
J. Lab. Clin. Med., 1957, 59 - 849-861

=-=-=-=-=-=

- TABLE DES MATIERES -

- INTRODUCTION 1

CHAPITRE I :

- Définition de la transfusion massive 4

CHAPITRE II :

- Volumes extrêmes atteints 9

CHAPITRE III :

- Le sang conservé 12

CHAPITRE IV :

- Eléments de physiologie et de physiopathologie de l'hémostase 19

CHAPITRE V :

- Effets de la transfusion massive sur le receveur .. 22

A) - Equilibre acide - base 23

I) - Acidose transfusionnelle 23
II) - Alcalose transfusionnelle 30

B) - Intoxication par l'ammoniaque 31

C) - Intoxication par le citrate et hypocalcémie 31

I) - Le citrate 32
II) - Le calcium 38
III) - Conduite à tenir vis-à-vis de l'apport citrique et de ses effets sur le calcium 41

D) - Hypothermie 50

I) - Réalité et facteurs du refroidissement 50
II) - Effets du froid 53

E) - Problème du potassium 61

F) - Modifications hématologiques 65

CHAPITRE VI :

- Les grandes complications de la transfusion massive 71

A) - Les complications hémorragiques 71

a) - Leur gravité 71
b) - Manifestations hémorragiques non liées à la transfusion massive 72
c) - Leur fréquence 73
d) - Leurs causes 76

I) - Le syndrome de coagulation intra-vasculaire 87

II) - Les syndromes fibrinolytiques .. 95

III) - Diagnostic différentiel 99

e) - Multiplicité des causes 101
f) - Diagnostic d'un syndrome hémorragique 102

B) - Complications cardio-vasculaires 108

I) - L'arrêt circulatoire 108
II) - La surcharge circulatoire 112

CHAPITRE VII :

- Complications classiques de la transfusion sanguine 115

I) - Incompatibilité transfusionnelle 115

II) - Hépatite post-transfusionnelle 116

III) - Embolie gazeuse 120

CHAPITRE VIII :

- Mortalité liée à la transfusion massive 125

CHAPITRE IX :

- Anesthésie et transfusion massive 128

CHAPITRE X :

- Choix du sang 130

CHAPITRE XI :

- Technique de la transfusion massive 134